

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1980 # N°

- 300

**LES THROMBOPENIES POST-VACCINALES
AVEC PURPURA :
REVUE DE LA LITTERATURE
A PROPOS D'UNE OBSERVATION.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 16 Septembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Xavier LACROIX

né le 25 Octobre 1951

à SAINT-JEAN-DE-BOURNAY (Isère)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554203_0009

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1980 - N°

**LES THROMBOPENIES POST-VACCINALES
AVEC PURPURA :
REVUE DE LA LITTERATURE
A PROPOS D'UNE OBSERVATION.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 16 Septembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Xavier LACROIX

né le 25 Octobre 1951

à SAINT-JEAN-DE-BOURNAY (Isère)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARRÉL

Année 1980 - N°

LES THROMBOPONIES POST-VACCINALES
AVEC PURPURA :
REVUE DE LA LITTÉRATURE
A PROPOS D'UNE OBSERVATION.



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 16 Septembre 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Xavier LACROIX

né le 25 Octobre 1951

à SAINT-JEAN-DE-BOURNAY (Isère)

LYON I

Président honoraire : M. le Professeur J. BOLDIN.

Président : M. le Professeur D. GERMAIN.

Premier Vice-Président : M. le Professeur M. DUFAY.

Deuxième Vice-Président : M. J.C. DUPLAN, M.A.

Troisième Vice-Président : Mlle ECHALLON, étudiante.

Secrétaire Général de l'Université : M. J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE M. le Professeur Paul ZECH
U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL M. le Professeur René MORNEX
U.E.R. de Médecine LYON-NORD M. Yves MINAIRE, M.C.A.
U.E.R. de Médecine LYON-SUD M. le Professeur Jean NORMAND
U.E.R. Faculté de Pharmacie M. le Professeur C.A. BIZOLLON
U.E.R. de Techniques de Réadaptation .. M. le Professeur Alain MORGON
U.E.R. de Biologie Humaine M. Jean-Pierre REVILLARD, M.C.A.
U.E.R. E.P.S. M. Albert MILLON, prof. d'E.P.S.
U.E.R. Faculté d'Odontologie de Lyon .. M. le Professeur Jean PARRET
U.E.R. de Mathématiques M. le Professeur Philippe PICARD
U.E.R. de Physique M. le Professeur Jean DELMAU
U.E.R. de Chimie et Biochimie Madame Annick VARAGNAT, M.A.
U.E.R. des Sciences de la Nature M. le Professeur Yves LEMOIGNE
U.E.R. de Sciences Physiologiques Mlle le Professeur J.F. WORBE
U.E.R. de Physique Nucléaire M. le Professeur Mark GUSAKOW
I.U.T. I M. le Professeur Albert VILLE
I.U.T. II M. J. GALLET, Directeur ENSAM
Observatoire de Lyon M. G. MONNET, Astronome Adjoint
U.E.R. de Mécanique Mlle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

**RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT
DE LA FACULTE ALEXIS CARREL**

1er Cycle :

Anatomie : Monsieur le Professeur Alain BOUCHET

Histologie-Embryologie-Cytogénétique-Biologie : Monsieur le Professeur Christian GIROD

Chimie-Biochimie-Structurale : Monsieur le Docteur Claude NOFRE, Maître de Conférences Agrégé

Biochimie Médicale : Monsieur le Professeur Jean-André BERTRAND

Mathématiques - Statistiques : Monsieur le Professeur Jean SITE

Physiologie : Monsieur le Docteur Michel PELLET, Maître de Conférences Agrégé

Monsieur le Docteur Michel SCHMITT, Maître de Conférences Agrégé

Physique - Biophysique : Monsieur le Professeur Michel BERGER

Psychologie Médicale : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT

Sciences Sociales et Economie Médicale : Monsieur le Professeur Louis ROCHE

2ème Cycle :

Anatomie Pathologique : Monsieur le Professeur Michel TOMMASI

Monsieur le Docteur Robert LOIRE, Maître de Conférences Agrégé

Bactériologie : Monsieur le Professeur Jean FLEURETTE

Cancérologie : Madame le Docteur CHEIX

Cardiologie : Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELAHAYE

Monsieur le Docteur Jacques BEAUNE, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Cardiaque : Monsieur le Docteur Gérard CHAMPSAUR, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Digestive : Monsieur le Professeur Paul MAILLET

Chirurgie Infantile : Monsieur le Docteur Maurice DAUDET, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Osseuse - Orthopédique :

Monsieur le Professeur Georges de MOURGUES

Monsieur le Docteur Jean-Jacques COMTET Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Vasculaire : Monsieur le Professeur Jacques DESCOTES

Dermatologie : Monsieur le Docteur PERROT, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie et Nutrition : Monsieur le Docteur François BERTHEZENE, Maître de Conférences Agrégé

Gastro-Entérologie : Monsieur le Docteur Louis DESCOS, Maître de Conférences Agrégé

Génétique générale : Monsieur le Professeur Michel HERMIER

Gynécologie : Monsieur le Professeur Yves ROCHET

Monsieur le Docteur Alain BREMOND, Maître de Conférences Agrégé

Hématologie : Monsieur le Professeur Jean-Jacques VIALA

Hémobiologie : Monsieur le Docteur DECHAVANNE, Maître de Conférences Agrégé

Hygiène : Monsieur le Docteur JeanClaude MONIER, Maître de Conférences Agrégé

Maladies Infectieuses : Monsieur Maurice GIROUD, Professeur Agrégé du Val de Grâce



EXAMINATEURS DE LA THESE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur BERTOYE

ASSESSEURS : Monsieur le Docteur BERTRAND (M.C.A)
Monsieur le Docteur DECHAVANNE (M.C.A)
Monsieur le Docteur GIROUD (Professeur Agrégé du Val de Grâce)

A THEO, LAURIE et SYLVIANE,
à ma Famille, à mes Amis
et à tous ceux qui m'ont
aidé à réaliser ce travail.

A Monsieur le Professeur BERTOYE
qui a bien voulu accepter de présider
le Jury de cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

Aux Membres de notre Jury

Monsieur le Docteur BERTRAND J.L.,
Maître de Conférence Agrégé,

et,

Monsieur le Docteur DECHAVANNE M.,
Maître de Conférence Agrégé,

qui ont bien voulu prendre le temps de nous lire.

A Monsieur le Docteur GIROUD M.,
Professeur Agrégé du Val de Grâce,

qui nous a inspiré ce travail et qui nous a aidé
tout au long de son élaboration.

I N T R O D U C T I O N

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer dans le Service de Médecine B de l'Hôpital d'Instruction des ARMEES DESGENETTES (Docteur M.GIROUD, Professeur Agrégé du VAL DE GRACE et Docteur G. PAGE) un cas de purpura thrombopénique apparu dans les suites immédiates d'une vaccination.

La thrombopenie constitue, à priori, une complication post vaccinale exceptionnelle.

Nous nous proposons, une fois notre observation rapportée, d'entreprendre une revue de la littérature sur les purpuras thrombopeniques post vaccinaux et de tenter, à partir des cas décrits, une caractérisation de ce type de purpura.

Nous situerons ensuite la thrombopenie dans l'ensemble des réactions ou des complications post vaccinales et nous essayerons de préciser la place que l'on peut faire aux thrombopenies post vaccinales parmi toutes les autres thrombopenies.

Nous aborderons enfin, les problèmes posés par la pathogenie des thrombopenies post vaccinales et nous essayerons de préciser les différents mécanismes qui peuvent être impliqués dans leur genèse.

I
UNE OBSERVATION DE PURPURA
THROMBOPENIQUE
APPARU IMMEDIATEMENT
APRES UNE VACCINATION
D T T A B

UNE OBSERVATION DE PURPURA THROMBOPENIQUE
APPARU IMMEDIATEMENT APRES UNE VACCINATION

D T T A B

Bernard D., âgé de 20 ans, effectue son service militaire, en Allemagne, lorsqu'il reçoit, le 24 Août 1970, une injection de vaccin D T T A B.

Il s'agit d'une seconde injection, la première ayant été pratiquée quinze jours auparavant, sans qu'aucune réaction anormale ait été notée les jours suivants.

La visite médicale passée au centre de sélection des Armées, remonte au 22 octobre 1968.

L'extrait du registre médical d'incorporation mentionne la survenue antérieure d'épistaxis et l'existence d'une ecchymose au niveau de l'omoplate droite.

Le 24 août, quelques heures après la vaccination, le Médecin constate l'apparition d'ecchymoses au niveau des deux bras. Une épreuve du lacet, effectuée le 29 août, est trouvée positive.

On décide alors de transférer le malade en milieu hospitalier pour un bilan hématologique.

Le 08 septembre, Bernard D. est hospitalisé à l'Hôpital des Armées, F. PICAUD, à Bühl.

L'observation, qui ne retient aucun antécédent familial, confirme que le malade a bien reçu deux injections de DTTAB, à quinze jours d'intervalle. Il aurait, en outre, subi une vaccination antivariolique. Sa date n'est pas précisée et l'on peut se demander si cette vaccination a effectivement été pratiquée car à l'époque, d'après les calendriers vaccinaux appliqués dans les Armées, la vaccination antivariolique était effectuée plus tardivement après l'incorporation.

L'observation fait remonter l'histoire de la maladie à l'année précédente, avec la survenue, depuis un an, d'ecchymoses au moindre choc. En février 1970, le malade a été hospitalisé trois jours, en milieu civil, pour une épistaxis abondante qui a été traitée par tamponnement. Aucun examen, numération, formule sanguine notamment, n'a été pratiqué à l'occasion de cette hospitalisation.

L'état général est conservé. Le malade n'est pas fébrile. De vaste ecchymoses sont notées au niveau des deux bras et du thorax et des lésions érythématosquameuses évocatrices d'un psoriasis sont relevées sur les jambes et au niveau des coudes. Le reste de l'examen est normal. Le malade ne présente, en particulier, pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie, pas d'adénopathies, pas d'hématurie ni d'hémorragie intestinale, pas de troubles neurologiques.

Des numérations formules sanguines avec numérations plaquettaires ont été pratiquées du 09 septembre au 12 octobre.

	9/9	17/9	21/9	24/9	28/9	5/10	8/10	12/10
HEMATIES (million/mm ³)	4,2	4,3	4,8	4,2	4,7	4,9	4,5	4,6
LEUCOCYTES (par mm ³)	7000	7000	16200	12600	17000	16300	12000	12800
PLAQUETTES (par mm ³)	19000	30000	48000	220000	51000	50000	35000	70000

Elles mettent en évidence une thrombopénie de moyenne importance, sans anémie ni leucopénie.

Les trombo élastogrammes effectués le 15 et le 28 septembre et le 5 et le 10 octobre, présentent tous un aspect caractéristique des thrombopénies, avec un allongement des constantes horizontales et surtout, une diminution nette des constantes verticales et une absence de rétraction du caillot.

Le malade reçoit 80 mg par jour de prednisone à partir du 19 septembre.

Ce traitement est maintenu jusqu'au 5 octobre, date à laquelle la posologie est réduite en raison de l'inefficacité de la corticothérapie.

Une nouvelle échymose, localisée au thorax, apparaît le 10 octobre.

Le 14 octobre, la dose de prednisone n'étant plus que de 40 mg par jour, survient une bouffée délirante qui fait transférer le malade dans un service psychiatrique.

Bernard D. est donc hospitalisé le 15 octobre dans le service de neuropsychiatrie de l'Hôpital des Armées A. LIMOUZIN, à Friburg.

On pose le diagnostic de délire stéroïdien.

Un traitement neuroleptique améliore l'état psychiatrique du malade.

Le 18 octobre, survient brutalement une épistaxis et il est transféré, de ce fait, dans le service d'hématologie de la clinique universitaire (MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT KLINIK) de Friburg.

Dans ce service (Pr. G.W. LOHR) l'épistaxis est traitée par tamponnement.

Le malade reçoit du sang. Après transfusion de 1,5 litre de sang, le nombre d'hématies est de 3,5 millions par MM3 et la quantité d'hémoglobine est de 10,8 g pour 100 Ml.

La thrombopénie est intense : 2500 plaquettes par mm3.

Le malade qui est toujours un peu délirant, présente un certain degré d'hypertonie et une raideur de la nuque.

Le fond d'oeil est normal et la ponction lombaire permet d'éliminer l'éventualité d'une hémorragie cérébro-méningée.

Le revêtement cutané est couvert de pétéchies, disséminées, et d'écchymoses.

Les urines sont hématuriques.

Le myélogramme montre une augmentation du nombre des mégacaryocytes avec une nette prédominance des formes immatures.

Le traitement hormonal est repris. La dose quotidienne de prednisone est augmentée jusqu'à 250 mg. Le malade reçoit en plus 150 mg par jour d'azathioprine.

Malgré ce traitement le nombre des plaquettes reste constamment très bas, inférieur à 6000 par mm3.

L'état clinique semble cependant s'être amélioré puisque pendant le mois d'hospitalisation à la Clinique Universitaire de Friburg, le malade n'a pas présenté de nouvelle manifestation hémorragique.

Le 18 novembre 1970, pour qu'il soit plus près de sa famille, Bernard D. est évacué sur l'HIA Desgenettes, services de Médecine B, Pr. Agrégé M. GIROUD.

L'interrogatoire fait remonter le début des manifestations hémorragiques au mois de SEPTEMBRE 1968.

Le Malade est apyrétique. Son état général est conservé. L'examen note quelques éléments purpuriques noyés au milieu de plaques de folliculite attribuées à la corticothérapie, des hématomes aux points de ponction veineuse, une gingivorragie et de petites ecchymoses sur la langue et à la face interne des joues. Il n'existe pas de rate ni de foie palpables, ni d'adénopathies.

Les selles contiennent des traces de sang.

Le fond d'oeil et le compte d'ADDIS sont NORMAUX.

Le 27 novembre la thrombopénie est intense : 7000 Plaquettes par m3. Il existe un allongement du temps de saignement, une légère hypocoagulabilité, une absence de rétraction du caillot. Pas de signe de fibrinolyse. Le thromboélastogramme présente un aspect de thrombopénie. Les recherches immunologiques (recherche de thrombo, et de leuco agglutinines, test de consommation de l'antiglobuline, réaction de fixation du complément) sont négatives.

Le traitement commencé à Friburg est poursuivi et le Malade va recevoir 100 mg par jour d'azathioprine jusqu'au 2 mars 1971 et 120 mg par jour de prédnisone du 7 au 31 janvier, la dose étant ensuite progressivement réduite jusqu'au 11 mars.

TABLEAU N° 1

DATE	20.	27.	9.12	12.	24.	6.1	15.1	25.1	13.2	19.2	1.3	8.3	16.3	25.3	5.4	15.4	23.4
	11	11		12	12												
Nbre plaq.	1000	7000	2000	2000	18 000	5000	3000	19 000	52 000	20 000	15 000	30 000	10 000	43 000	23 000	5000	10 000
GR	4,2	5	4,6	4	4	4,1	4,5	4,1	3,7		3,3	2,9	2,4	2,7	3,6	4	4,7
Ht	43	46	43	36	39	40	40	49	34		34	30	25	29	39	41	46
gB	21 000	11 000	13 000	15 000	15 000	13 000	14 000	11 000		16 000	1570	17	7300	6500	3400	11 000	9200
TS	12'	18'		20'	10'	8'			15'			14'			16'	15'	15'
Howell	2'50	3'		1,45	2'05	1'15	1'50	2'	3'20	2'40	3'20	4'30	2'45	3'15	4'20	3'20	2'20
T	2,30	2'		2'	2'	2'	2'	2'	2'	2'	2'	2'	2'	2'	2'	2'	1'50
Quick M	17"	18"		20"	12"	13"	17"	15"	20"	21"	19"	20"	22"	22"		25"	21"
Quick T	16"	18"		21"	13"	14"	17"	18"	19"	19"	17"	19"	18"	22"		19"	19"
Thrombine	17"	16" $\frac{1}{2}$		17"	18"	23"	23"	13"	15"	21"	29"	17"	27"	26"	25"	18"	24"
T	14"	15"		17"	17"	20"	18"	13"	15"	17"	22"	16"	20"	18"	22"	17"	19"
Quick serum																	
5°heure	30"	40"			17"	22"			25"	19"	20"	27"	35"	25"		15"	18"
24°heure	40"	35"			25"	15"			50"	25"	1'20	30"	1'40	15"		1'	25"
Retraction caillot	NOR.	NUL.		NOR.	NUL.	NUL.	NOR.	NOR.	NOR.	NUL.	NOR.	NOR.	NUL.	NOR.	NUL.	NUL.	NUL.
Fibrino- lyse	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombo- elasto		15			14	19	16	13	17	20	25	12	30	26	30	22	20
R																	
K		12			4			23	23	35	22	8	9	12	21	19	18
A max		47			47	20	25	39	47	92	61	67	85	51	92	61	47

L'expertise médicale, pratiquée à l'occasion de la présentation du dossier devant le conseil de réforme, confirme les données étiologiques : "purpura thrombopénique de nature idiopathique... dont la deuxième manifestation s'est produite environ 1 mois après l'incorporation à la suite de deux injections de D T T A B qui ont aggravé une affection préexistante".

Le séjour à l'HIA Desgenettes est essentiellement marquée :

- * par une pneumopathie, avec un foyer de condensation du lobe moyen, traitée par une association céphalosporine-aminoside sur le compte de laquelle est mise la survenue, le 3 avril, d'un épisode de type allergique, avec frissons, hyperthermie et prurit.

- * par des épistaxis répétées dont l'une, l' 9/12 a été particulièrement abondante, et par l'apparition d'une petite hémorragie sus papillaire de l'oeil gauche.

La thrombopénie est peu influencée par le traitement (voir tableau n°1) entre le 20 novembre 1970 et le 23 avril 1971 le nombre des plaquettes se maintient pratiquement constamment inférieure à 20000 par mm³. Il existe une anémie, plus ou moins marquée (2,4 million de gr le 16 mars), et une hyperleucocytose liée à la corticothérapie. Les résultats des principaux tests d'hémostase sont généralement en corrélation avec le degré de la thrombopénie.

- * allongement constant du temps de saignement
- * consommation de la prothrombine résiduelle du sérum retardée,
- * allongement du temps de rétraction du caillot
- * hypocoagulabilité modérée et inconstante (temps de Howell),
- * Temps de Quick et temps de thrombine normaux
- * pas de signe de fibrinolyse
- * modifications caractéristiques de tous les thrombo-élastogrammes pratiqués.

Le 3 mai 1971, Bernard D. est transféré, pour complément d'information, dans le Service d'hématologie du Pr. REVOL (Hôpital Edouard Herriot-Pavillon Ebis) que nous remercions de bien avoir voulu nous communiquer le reste de l'observation.

L'interrogatoire confirme que c'est bien en septembre 1968, deux ans avant la poussée purpurique post vaccinale, que le Malade a constaté pour la première fois l'apparition de taches purpuriques, localisées alors uniquement aux membres inférieurs, et que c'est à partir du début de l'année 1969 que sont survenues des épistaxis et des échy-moses au moindre choc.

A l'examen sont notées seulement quelques pétéchies sur les pieds et la face interne de la joue gauche. Il n'existe pas d'augmentation du volume de la rate ni du foie ni d'adénopathies.

Un myélogramme, effectué le 4 mai, montre une môle riche avec forte cosinophilie sans anomalie notable des mégacaryocytes.

Les recherches d'anticorps anti ADN et de leuco et de thromboagglutinines sont négatives. Une réaction de fixation du complément, effectuée par le CTS de Lyon (Dr. H. BETVEL) est positive.

Les manifestations hémorragiques ayant disparu et du fait de l'existence d'un syndrome cushingoïde, aucun nouveau traitement n'est entrepris, malgré l'existence d'une thrombopénie toujours intense (8000 plaquettes par mm³.)

Le Malade sort de l'hôpital le 8 mai.

Il sera revu, par la suite, régulièrement en consultation externe.

Le 8 juin, le Malade présente de nouvelles ecchymoses. Le nombre des plaquettes est de 3000 par mm³.

Le 25 octobre, il est soumis à une exploration isotopique effectuée dans le laboratoire de médecine nucléaire (Pr. Ag. J.J. VIALA). L'épreuve aux plaquettes marquées et les comptages externes montrent :

* une disparition très rapide des allo plaquettes marquées injectées, leur demi-vie étant inférieure à 4 heures. Le rapport Foie sur Precordium est de 28 à la 4ème heure et de 31 à la 24ème heure. Le rapport Rate sur Precordium est de 151 à la 4ème heure et de 152 à la 24ème heure.

* une accumulation de la radioactivité dans la rate, l'activité hépatique restant modérée. Le rapport rate sur foie est de 5 à la 4ème heure et de 4,8 à la 24ème heure.

L'examen permet donc de conclure que la thrombopénie est liée à un raccourcissement de la durée de vie des plaquettes et qu'elle s'accompagne d'une captation rapide et intense des plaquettes par la rate, sans que l'on puisse dire, cependant, s'il s'agit d'une séquestration des plaquettes dans la rate, ou bien d'une hyper destruction des plaquettes par le tissu splénique.

Apparition le 16 novembre 1971 de nouvelles ecchymoses. Le nombre des plaquettes est de 5000 par mm³.

Survenue courant décembre, d'une épistaxis. L'indication de splenectomie est posée.

Bernard D. est donc hospitalisé, à nouveau, le 7 janvier 1972, dans le service du Pr. REVOL (Pavillon Ebis, Hôpital Edouard Herriot).

Il présente une vaste ecchymose au niveau de la région dorsale. Par ailleurs, des radios de hanche mettent en évidence un début de nécrose de la tête fémorale gauche.

La splenectomie est effectuée, sans incident, le 17 janvier, par le Dr. PARTENSKY (Service du Pr. SAUBIER), malgré un nombre de plaquettes de 5000 par mm³. La rate est petite (170g). Les suites sont simples.

La thrombopénie persiste. Le nombre des plaquettes est de 5000 par mm³ le 31 janvier, de 13000 par mm³ le 11 février.

Des myelogrammes pratiqués le 10 et le 28 janvier (laboratoire central d'Hématologie et de Cytogénétique, Pr. G.GERMAIN, Dr. O.GENTILHOMME.), montrent une moelle riche avec de très nombreux mégacaryocytes plutôt petits et immatures, sans image de plaquetto-genèse.

Le test de consommation de l'antiglobuline est négatif.

Le Malade sort de l'hôpital le 12 février, sans traitement.

A la consultation du 14 mars, on constate l'apparition de nouvelles hémorragies cutanées. Le nombre de plaquettes est de 6000 par mm³.

Le Malade est revu ensuite le 11 juillet (plaquettes 4000 par mm³) et le 21 novembre 1972 (plaquettes : 1000 par mm³). Aucune nouvelle manifestation hémorragique n'est notée.

Il est vu pour la dernière fois par le Pr. REVOL le 19 juin 1974. Entre temps, il n'a pas présenté de nouvelle hémorragie. Le nombre des plaquettes est de 24000 par mm³. Le temps de saignement est de 5 minutes. Le signe du lacet est négatif.

A partir de novembre 1975, Bernard D., qui habite à CORBEIL, est suivi à la clinique hématologique du CHU Henri MONDOR (Service du Pr. B. DREYFUS).

Le résultat le plus récent, le dernier que nous connaissons, est celui d'un bilan hématologique pratiqué le 2 août 1977 :

- * plaquettes, 39000 par mm³
- * TS, 4 minutes,
- * Rétraction du caillot, nulle.
- * Signe du lacet, positif.

Nous avons rapporté une observation qui décrit l'histoire d'un purpura thrombopénique chronique.

Le début clinique de la maladie est progressif. Il semble remonter au mois de septembre 1968, date à partir de laquelle apparaissent, sans cause connue, chez un jeune Savoyard de 18 ans, des pétéchies localisées aux membres inférieurs. A partir du début de l'année 1969 surviennent des épistaxis répétées et des échymoses au moindre traumatisme. En février 1970, une épistaxis abondante fait hospitaliser le Malade. Mais aucune numération plaquettaire n'est pratiquée.

Il n'est donc pas possible d'affirmer ni de chiffrer l'éventuelle thrombopénie qui existait, cependant, probablement à cette époque déjà.

DATE	7.5.71	8.6.71	10.8 71	7.9.71	19.10 71	16.11 71	7.1.72	31.1 72	11.2 72	11.7 72	21.11. 72	29.4 74	19.6. 75	2.8.77 77
Nbre Plaques	8000	3000	2000	13000	4000	5000	2000	5000	13000	4000	1000	27000	24000	39000
GR.	3,3	4,1	4,5		4,6	4,5	4,6	4,3	4,1	4,6	4,9	4,7	4,7	4,6
Hb	9	12,2	14,4	14,4	15	14,6	14,9	13,9	13,4	16	15,6	14,9	15,2	16,9
gB	5400	4900	3400	5200	6600	6600	6400	11400	7000	7400	8000	6200	11900	6500

TABLEAU N°2

En août 1970, le Malade est vacciné.

Il reçoit, à 15 jours d'intervalle, deux injections de vaccin D T T A B. A la première injection a peut être été associée une vaccination antivariolique, mais sur laquelle nous ne possédons aucune précision et dont nous doutons qu'elle a effectivement été pratiquée.

Quelques heures après la deuxième injection de D T T A B, le Malade a présenté une poussée purpurique avec des hémorragies cutanées auxquelles se sont associées, un mois plus tard, des hémorragies muqueuses, épistaxis, hémorragies buccales, hématurie. Ces manifestations se sont répétées fréquemment pendant les 6 mois qui ont suivi le début de la poussée purpurique post vaccinale. Une hémorragie rétinienne a notamment été constatée pendant cette période. Le Malade n'a jamais présenté de splénomégalie.

Compte tenu du fait que le purpura est apparu immédiatement après la vaccination et compte tenu de l'intensité du syndrome hémorragique pendant les 6 mois suivant, nous considérons que la vaccination a aggravé la diathèse hémorragique préexistente.

La poussée purpurique post vaccinale a conduit à la découverte d'une thrombopénie rapidement intense.

Cette thrombopénie n'a réagit ni au traitement médical (prédnisone azathioprine) entrepris pendant les 6 premiers mois, ni à la splénectomie qui a été effectuée 17 mois après le début de la poussée purpurique post vaccinale. Le Malade a été suivi pendant au moins 7 ans et durant cette période le nombre des plaquettes s'est maintenu, presque toujours, inférieur à 30000 par mm³.

Cette thrombopénie, dans le cas que nous avons rapporté, est isolée. L'anémie constatée, relativement importante en mars 1971, est liée aux saignements.

L'aspect dasmyelogrammes (hypermégacaryocytose avec prédominance de cellules jeunes) et le résultat de l'exploration isotopique (diminution de la durée de vie des alloplaquettes) sont en faveur d'une thrombopénie liée à une hyperdestruction des plaquettes.

Les recherches immunologiques ont donné une seule fois un résultat positif (réaction de fixation du complément). Ce résultat est en faveur d'un mécanisme immunologique à l'origine de la thrombopénie.

A partir de juillet 1972 - 6 mois après la splénectomie, les manifestations hémorragiques semblent avoir disparu. Jusqu'en juin 1974 au mois, le Malade n'a plus présenté aucun nouveau saignement, malgré la persistance d'une thrombopénie toujours marquée. Toutefois, compte tenu des derniers résultats connus avec, notamment, un signe du lacet positif, on peut penser que la stabilisation clinique est toujours précaire, 7 ans après le début de la poussée purpurique post vaccinale.

L'observation que nous rapportons décrit donc l'évolution d'une purpura thrombopénique qui présente, comme nous le verrons, des caractères très voisins de ceux des purpuras thrombopéniques dits "idiopathique" évolution, chronique, dont nous pensons qu'elle a été aggravée par une vaccination, D T T A B en l'occurrence.

Aussi cette observation pose-t-elle, entre autres problèmes celui du rôle aggravant de la vaccination sur le cours d'un purpura thrombopénique "idiopathique" préexistant.

*

*

PREMIERES MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES

Visite Médicale au Centre de Sélection

EPISTAXIS ABONDANTE.

Nombre de
plaquettes

200000
100000
50000
10000

HEMATOMES SUR LES 2 BRAS

ECCHYMOSES
↓
↓
↓
↓
↓

EPISTAXIS MASSIVE

EPISTAXIS

ECCHYMOSES
↓
↓
↓
↓
↓

ECCHYMOSES
EPISTAXIS

DISPARITION DES
PHENOMENES
HEMORRAGIQUES

SEPT 68
OCT 68

FEB 70
Hospitalisation
de 3 jours.

90 DTAS

14 nov 70

24 nov 70

9 sept (Bûche)

18 OCT.
Fribourg.

18 NOV.

HIA desgenettes

4 nov 71

7 nov 72

SPLENECTOMIE

13 JANV. 72.

21 NOV. 72.

24 NOV. 72.

19 JAN 73

1004 72

CORTICOTHERAPIE

IMUREL

II

LES PURPURAS THROMBOPENIQUES
POST VACCINAUX :
REVUE DE LA LITTERATURE

LES PURPURAS THROMBOPENIQUES
POST VACCINAUX
REVUE DE LA LITTERATURE

Le cas de purpura thrombopénique observé dans le Service de Médecine B. de l'HIA Desgenettes (Dr. M.GIROUD), nous a conduit à rechercher dans la littérature les observations de purpuras thrombopéniques post vaccinaux rapportées depuis l'utilisation des vaccinations.

Des hémorragies cutanées observées chez des sujets vaccinés sont déjà décrites par EBSTEIN (49), par FICKERT, en 1876 (56), par GREGORY (68) et par PFEIFFER, en 1891 (135). La vaccination en cause est, dans ces cas, la vaccination jénérienne, seule vaccination pratiquée à l'époque.

Dans cette revue de la littérature, nous reprenons 60 observations de purpuras thrombopéniques post vaccinaux. Une trentaine seulement sont rapportées de façon relativement détaillée. Les autres ne sont que citées ou très brièvement résumées, l'article original n'ayant pu être retrouvé.

Pour rapporter ces observations, nous suivons un ordre qui tient compte d'abord du type de vaccin en cause. C'est ainsi que nous rapportons successivement les cas de purpuras thrombopéniques observées après vaccination antidiphtérique, antitétanique, DT, DT COQ, anticoquelucheuse, DT Polio, DT Coq Polio, Antipolio seule de type SALK puis de type SABIN, antivariolique, antirougeoleuse, et, enfin, après BCG. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature, de cas de purpura thrombopénique décrit après TAB.

Lorsque, pour un même type de vaccin plusieurs observations de purpura thrombopénique ont été rapportées, nous respectons l'ordre chronologique.

I - VACCINATION ANTIDIPHTERIQUE

1- PAISSEAU ET DUCAS (128)

Ces Auteurs rapportent un cas de purpura sévère observé chez un Enfant de 8 ans après vaccination ANTIDIPHTERIQUE.

Cet Enfant est soumis à une première injection qui n'est suivie d'aucune réaction particulière. A la suite de la 2ème injection, l'Enfant se sent fatigué. Le 16 juin 1930 il présente une épistaxis et les parents constatent la présence de pétéchies sur les bras. Le 17 juin l'Enfant reçoit la 3ème injection. Les deux jours suivants, il aurait présenté, sur les jambes, des écchymoses assez étendues. Le 20 juin, il présente une gingivorragie et un Médecin constate l'existence d'écchymoses et de pétéchies sur les avant bras. Le 21 et le 22 juin, l'Enfant est pâle et fatigué.

Le 23 juin il présente une abondante épistaxis, et vomit un liquide noirâtre.

Il est alors hospitalisé. On constate des ecchymoses localisées aux membres inférieurs surtout, mais sont notés aussi aux membres supérieurs et dans la région lombaire, un piquete hémorragique sur l'avant bras droit, le cou et l'abdomen. La rate n'est pas palpable. L'Enfant est anémique (GR : 2,2 million par mm³). Il reçoit 80 cm³ de sang.

Amélioration dès le 24 juin
TS : 3½ mn - TC : 7 mn - Caillot irrétractible-
Signe du lacet négatif.

Le 26 juin l'anémie est moins marquée (GR : 4 millions par mm³).

L'interrogatoire des parents ne permet pas de retrouver des antécédents hémorragiques.

L'Enfant quitte l'hôpital le 12 juillet.

Il est revu le 21 juillet : présence de pétéchies sur le thorax et d'une ecchymose sur un bras. Le signe du lacet est très positif.

Le 7 octobre les manifestations hémorragiques ont disparu. Seul persiste un signe du lacet discrètement positif.

2- ICHARD (84)

Dans une thèse mentionnée par BERNHEIM (18), et inspirée par SOHIER, ICHARD rapporte une observation de purpura apparu immédiatement après une vaccination ANTIDIPHTERIQUE. L'allongement du temps de saignement et l'irrétactilité du caillot sont évocateurs d'un purpura thrombopénique (18). Le chiffre des plaquettes n'est pas précisé. La guérison spontanée est rapide.

3- GENTILI ET GELLI (63)

Ces Auteurs rapportent un cas de purpura thrombopénique observé en 1953 chez un garçon de 6 ans après vaccination ANTIDIPHTERIQUE. La date de la vaccination n'est pas précisée.

En juin 1953, des examens montrent une thrombopénie (75000 par mm³) avec allongement du TS (15 mn), irrétactilité du caillot, et signe du lacet très positif.

En juillet la thrombopénie persiste (4000 par mm³) TS : 7 mn
Signe du lacet toujours très positif.

En septembre, plaquettes : 180000 par mm³. TS et temps de rétraction du caillot normaux. Pas de recherches immunologiques.

II - VACCINATION ANTITETANIQUE

4- HUHN (83)

Une observation de thrombopénie diagnostiquée chez un homme de 51 ans, après prophylaxie antitétanique.

Aucun antécédent hématologique.

En 1945, à la suite d'une blessure, le Malade reçoit, sans incident, une injection de serum antitétanique.

Le 3 mai, il reçoit une seconde injection de 0,5 cc de ce vaccin.

Le 27 mai, apparition d'hémorragies cutanées diffuses, d'hémorragies muqueuses et d'une hématurie.

Le Malade est hospitalisé le 3 juin. On note des pétéchies sur tout le corps, des échy-moses au niveau du tronc et des membres, une gingivorragie et une hémorragie conjonctivale. Il existe une hématurie. Survenue d'une épistaxis. Le Malade est apyrétique. L'état général est conservé. Le foie et la rate ne sont pas palpables.

La thrombopénie est intense (3700 par mm³)
GR : 3,6 millions par mm³. Hémoglobine : 12,5 g pour 100 ml.
TS très allongé. TC normal. Signe du lacet positif.

Le myélogramme permet de constater une augmentation du nombre des mégacaryocytes avec trouble de leur maturation et absence de mégacaryocytes plaquetto-gènes.

Le Malade reçoit 90 mg de prednisone par jour.
Ce traitement est interrompu après administration d'une dose totale de 2 g (aggravation d'un diabète préexistant).

La thrombopénie persiste pendant 16 mois.

III - VACCINATION DT ET DT COQ

5-6- BERNHEIM ET COLL (18)

PREMIER CAS

Fille de 9 ans, sans antécédent particulier, vaccinée le 15 novembre 1956, pour la première fois, contre la diphtérie et le tétanos (2cc de VACCIN DT).

Une dizaine d'heures plus tard apparaissent des échy-moses siégeant sur tout le corps, prédominant autour du point d'injection.

Hospitalisation début décembre. La Malade présente un purpura diffus de type pétéchial associé à deux ou trois échy-moses, des hémorragies nasales et gingivales.

Pas d'augmentation du volume de la rate ni du foie. Pas d'hypertrophies ganglionnaires.

TS supérieur à 35 minutes . TC normal.

Les plaquettes sont presque absentes. ANémie légère. Formule leucocytaire normale.

Sur le myélogramme, présence de nombreux mégacaryocytes avec, pour la plupart, d'importantes altérations cytoplasmiques. Augmentation de la proportion des cellules jeunes. Absence de mégacaryocytes plaquetto-gènes. Discrète éosinophilie.

Une recherche de thromboagglutinine pratiquée le 17 décembre et le 4 janvier 1957, est positive (agglutination nette d'échantillons de plaquettes témoins mises en présence du sérum du Malade et après adjonction du vaccin. L'agglutination est plus marquée en présence de sérum décomplémenté) (Technique de DAUSSET) (LABORATOIRE du CENTRE DE TRANSFUSION DE LYON -Pr. REVOL).

Ce résultat permet d'évoquer la présence de thromboagglutinines allergiques dans le serum de la Malade.

Dès son arrivée, la Malade est soumise à une corticothérapie (Hydrocortisone : 300 mg par jour pendant 4 jours. Puis 200 mg par jour pendant 3 jours. Puis 100 mg par jour pendant 2 jours).

Au 12ème jour de traitement, le signe du lacet est négatif. Le TS est normal, mais le chiffre des plaquettes reste bas (40000 par mm³). La corticothérapie est poursuivie (80 puis 60 mg par jour).

Le 26 décembre, plaquettes à 8000 par mm³, TS à 17 mn. La dose d'hydrocortisone est augmentée (100 mg pendant 12 jours, puis 80 mg pendant 18 jours).

Le TS se normalise mais la thrombopénie persiste (30000 à 60000 par mm³). Le myélogramme est inchangé (les mégacaryocytes présentent toujours des altérations cytoplasmiques).

Le syndrome hémorragique semble amélioré par le traitement puisque depuis l'entrée à l'hôpital, aucune nouvelle hémorragie n'est apparue.

L'Enfant sort le 30 janvier, sans traitement.
Plaquettes : 139000 par mm³ . TS : 3 minutes.

Nouvelle hospitalisation le 16 février (épistaxis abondante et apparition d'écchymoses au niveau des genoux).
Plaquettes : 10000 par mm³. Myclogramme inchangé.

La corticothérapie est reprise. Plaquettes : 19000 par mm³ le 2 mars. Puis chiffre oscillant entre 60000 et 90000.
Le 18 mars la Malade ne reçoit plus que 10 mg d'HC par jour.

Deux nouvelles épistaxis le 3 et le 6 avril. La dose d'HC est ramenée à 20 mg par jour. Fin avril, la thrombopénie est toujours nette (56000 par mm³). Corticothérapie discontinue pendant 3 mois (20 mg de prédnisone 4 Jours sur 7).

Le 1er août, plaquettes : 55000 par mm³. Le myélogramme est normal. Le traitement est interrompu.

Le 21 août, épistaxis et apparition d'une large échy-mose presternale. Plaquettes : 70000 par mm³. TS : 6 mn. Le test d'agglutination est négatif.

Le 9 novembre, plaquettes : 30000 par mm³, TS : 6 mn, négacaryocytes altérés et non plaquetto-gènes.

De janvier à mai 1958, apparition d'échy-mose et de petites épistaxis. Hématurie.

Le 22 mai, plaquettes : 103000 par mm³, bilan de coagulation normal.

En septembre 1958, les épistaxis se répètent, plus abondantes. Apparition d'échy-moses plus étendues. Plaquettes : 8000 par mm³. TS : 15 mn. TC : 13 MN. Thromboélastogramme très modifié (tracé d'hypocoagulabilité globale). Rétraction du caillot faible. Tous les mégacaryocytes sont altérés, sans formation de plaquette.

La corticothérapie est reprise le 20 septembre. Elle fait remonter le nombre des plaquettes qui rechute lorsque la posologie est réduite. Le 13 octobre, plaquettes : 3000 par mm³.

Splénectomie le 17 octobre. La rate pèse 200 g. L'examen histologique note une hyperplasie lymphoïde avec de nombreux centres clairs au niveau des corpuscules de Malpighi, une éosinophilie très marquée, une plasmocytose.

L'intervention est suivie d'une augmentation rapide et intense du nombre des plaquettes. Le 25 octobre, hyperplaquet-tose (1620000 par mm³).

Un recul de plus d'un an permet d'affirmer la stabilité de la guérison.

DEUXIEME CAS

Un garçon de 5 ans, sans antécédants hémorragiques, (TS et TC trouvés normaux en octobre 1956, à l'occasion d'une adénoïdectomie) reçoit, en 1957, trois injections de vaccin DT Coq. Pas de réactions anormales. A la fin du mois d'avril 1958, l'Enfant reçoit l'injection de rappel. Le lendemain survient une hémorragie intestinale, peu abondante. Apparition d'échy-moses au niveau du front et de la région lombaire. Leur extension fait hospitaliser l'enfant le 27 mai 1958.

Apyrexie. Etat général conservé. Grandes échy-moses fronto orbitaires et lombosacrées. Quelques pété-chies. Pas d'hépatosplénomé-galie.

Thrombopénie marquée (40000 par mm³). Signe du lacet très positif. TS : 10 mn. TC : 15 mn. Rétraction du caillot normale. Consommation de la prothrombine résiduelle du serum très retardée. Thromboélastogramme en fuseau. Pas de signes de fibrinolyse. Hématies : 3 millions par mm³.

La moelle est riche. Hypermégacaryocytose considérable. Pas d'images de thrombopoïèse. La série rouge est uniquement représentée par des erythroblastes basophiles et des procrythroblastes.

Un test d'agglutination (recherche de thromboagglutinines) est négatif. (même après adjonction de vaccin).

L'Enfant reçoit 30 mg de prédnisone par jour à partir du 29 mai. Le 9 juin, apparition d'une nouvelle écchymose. Plaquettes : 40000 par mm³. Dans la moelle la série crythroblastique a repris un aspect normal. Les mégacaryocytes sont toujours très nombreux. Ils présentent des altérations cytoplasmiques.

Malgré la poursuite de la corticothérapie, le syndrome hémorragique persiste au cours des semaines suivantes.

Le 18 septembre l'Enfant présente toujours de nouvelles hémorragies. Plaquettes : 7000 par mm³.

Splénectomie le 30 octobre 1958. L'examen histologique de la rate note une lymphopoïèse active au niveau des corpuscules de Malpighi.

Le 4 Novembre, plaquettes : 178000 par mm³.

Le 30 décembre, plaquettes : 180000 par mm³. TS : 2 mn 30
Signe du lacet négatif.

Jusqu'en octobre 1959 tous les examens pratiqués sont normaux.

7- MESHAKA ET COLL (113)

Ces Auteurs mentionnent, dans un article de 1964, sur l'étiologie des purpuras thrombopéniques idiopathiques, un cas de thrombopénie ayant évolué 2 mois avec un purpura dont l'apparition a suivi immédiatement une 3ème injection de vaccin DT Coq.

8- 9- FOLTYN (58)

Cet Auteur rapporte en 1967, deux observations de purpura thrombopénique apparu après vaccination DT Coq, l'un chez un garçon de 10 ans (plaquettes : 31000 par mm³) et l'autre chez un garçon de 11 ans (plaquettes : 94000 par mm³).

IV VACCINATION ANTICOQUELUCHEUSE

10- 11- 12- KUGELMASS (97)

PREMIER CAS

Apparition chez une fille de 4 ans, allergique, d'un purpura 10 jours après une vaccination contre la COQUELUCHE, pratiquée en septembre 1935.

Le début du purpura est marqué par l'apparition de larges écchymoses sur tout le corps, de pétéchies bucco pharyngées et d'une gingivorragie. Pas d'hépatosplénomégalie.

Plaquettes : 40000 par mm³.

Le syndrome hémorragique régresse en 6 semaines.

Réapparition de manifestations hémorragiques en novembre et en décembre 1935 : pétéchies diffuses.

Début 1936, la thrombopénie (plaquettes : 120000 par mm³) est en voie de régression.

Pas de recul pour juger de l'évolution ultérieure.

DEUXIEME CAS

Apparition chez un garçon de 2 ans, d'un purpura, 3 semaines après une vaccination contre la COQUELUCHE effectuée en juillet 1935.

L'Enfant présente des antécédants hémorragiques. Les manifestations hémorragiques sont apparues à l'âge de 5 mois (gingivorragies) lors des éruptions dentaires). Jusqu'à l'âge de 10 mois, apparitions épisodiques de pétéchies. Existence dès cette époque, d'une thrombopénie (plaquettes : 34000 par mm³) avec allongement du TS (30 mn). A l'âge de 14 mois, le nombre des plaquettes est normal.

La vaccination est suivie d'une nouvelle poussée purpurique avec apparition d'écchymoses localisées aux membres inférieurs. Pas de splénomégalie. Signe du lacet positif.

Thrombopénie (plaquettes : 85000 par mm³).

Ce nouvel accès guérit rapidement. On ignore l'évolution ultérieure.

TROISIEME CAS

Une fille de 5 ans, allergique, présente brusquement deux semaines après une 3ème injection de vaccin anti COQUELUCHEUX, pratiquée en avril 1936, de vastes écchymoses sur la face et sur un bras, quelques épistaxis peu abondantes et une hématurie.

Lors de son entrée à l'hôpital, la Malade est légèrement fébrile. Le nombre des plaquettes, le TS et le TC sont NORMAUX.

Le syndrome hémorragique semble régresser.

15 jours plus tard, l'Enfant se met à tousser. Le purpura réapparaît : pétéchies sur le tronc et les membres, écchymoses au niveau des zones d'appui. La température est élevée. La Malade est pâle. Son état général est altéré. Le foie et la rate ne sont pas palpables. Des râles sont perçus au niveau des deux champs pulmonaires.

Le lendemain l'Enfant est comateuse. Elle présente une hémiplegie droite. Elle décède dans la journée.

V - VACCINATION DT POLIO

13 - MONNET (118)

Un garçon de 1 an est soumis à une vaccination DT POLIO, le 10 avril 1964.

Apparition le 16 avril, d'écchymoses et d'un hématome de la lèvre supérieure.

L'Enfant est hospitalisé le 19 avril : écchymoses diffuses, prédominant aux membres inférieurs, pétéchies au niveau des deux jambes, hémorragie intestinale. Pas de splénomégalie ni d'adénopathies.

Thrombopénie (plaquettes : 15000 par mm³).
Irrétractilité du caillot. Pas de signes de fibrinolyse.

Le myclogramme montre de nombreux mégacaryocytes inactifs.

Test d'agglutination négatif.

L'Enfant reçoit 20 mg de prédnisone parjour.

Le 30 avril, plaquettes : 49000

Le Malade sort le 9 mai (plaquettes : 83000 par mm³).

La corticothérapie est interrompue le 19 mai.

Un test de consommation de l'antiglobuline (22 mai) est négatif.

Début juin, plaquettes : 78000 par mm³.

En septembre, plaquettes : 206000 par mm³;

En mai 1965, plaquettes : 380000 par mm³.

VI - VACCINATION DT POLIO COQ

14 - FRANCOIS - cité par MONNET (118)

Un garçon de 18 mois, reçoit une injection de vaccin DT COQ POLIO le 2 avril 1967, sans indidents. La 2ème injection est pratiquée le 6 juin. Le 12 juin, apparaît une écchymose frontale. Le soir, le purpura s'étend : pétéchies diffuses, prédominant aux membres inférieurs.

L'Enfant est hospitalisé le 13 juin. L'interrogatoire permet de retenir une fragilité capillaire chez la mère et une notion de tendance hémorragique chez l'Enfant.

A l'examen : échymose frontale étendue, bulles hémorragiques sur les jambes. Apyrexie. Pas de splénomégalie.

Le chiffre des plaquettes, à ce moment, n'est pas précisé. Modification du thromboélastogramme (hypocoagulabilité et trouble de la rétraction du caillot).

Sur le myclogramme, les mégacaryocytes sont nombreux, souvent senescents et très peu plaquettoènes.

L'Enfant est traité par prédnisone (2 mg par Kg et par jour).

Disparition du purpura le 26 juin. Plaquettes : 243000 par mm³.

L'Enfant sort le 1er juillet (plaquettes : 450000 par mm³). Il est revu le 10 et le 26 juillet. Le nombre des plaquettes est normal.

15 - JURETIC (88)

Cet Auteur rapporte un cas de purpura thrombopénique apparu quelques jours après une vaccination DT COQ + POLIO SABIN (2ème administration).

Thrombopénie marquée (plaquettes : 13400 par mm³) avec allongement du TS et irrétractilité du caillot.

Sur le myclogramme, présence de nombreux mégacaryocytes, la plupart immatures.

Le Malade dont l'âge et le sexe ne sont pas précisés, est transfusé et soumis à une corticothérapie.

Guérison en 3 semaines.

VII VACCINATION ANTI POLIO

16 - VAN CREVELD (158)

Cet Auteur, cité par BERNHEIM-18 et MEINDERSMA-112 rapporte un cas de purpura thrombopénique apparu après une vaccination anti polio. Nous ne possédons pas de donnée sur cette observation, nous savons seulement que les résultats des recherches anticorps antiplaquettes ont été négatifs.

17 - WAGNER (161)

Une femme de 20 ans, sans antécédants, reçoit le 19 avril 1961, une première injection de vaccin ANTI POLIO (type SALK). Elle constate le lendemain l'existence d'un hématome au point d'injection.

La deuxième injection est pratiquée le 17 mai.

Elle est suivie de l'apparition d'un nouvel hématome, également au point d'injection et, après quelques jours, d'éléments purpuriques sur le thorax et sur les membres. Le syndrome hémorragique s'étend au fil des semaines.

Une numération plaquettaire, effectuée mi-juillet, met en évidence, une thrombopénie (plaquettes : 30000 par mm³).

Fin septembre, la Malade présente une épistaxis abondante. Elle est hospitalisée. Elle est transfusée et reçoit différents hémostatiques. Amélioration. La Malade sort.

Apparition de nouvelles manifestations hémorragiques. La thrombopénie reste marquée.

En mars 1962, une nouvelle épistaxis fait réhospitaliser la Malade qui est soumise alors à un traitement hormonal. Celui ci (15 mg de prédnisone par jour jusqu'en août 1962) est inefficace.

Survenue d'une hémorragie grave, le 8 octobre.

Le 20 novembre, nouvelle hospitalisation.

L'examen permet de constater des écchymoses et de nombreuses pétéchies. Plus de splénomégalie.

Thrombopénie (plaquette : 39000 par mm³) avec anémie légère. Allongement des temps de saignement et de rétraction du caillot.

Un test de coombs plaquettaire est positif.

Le myclogramme montre une augmentation du nombre des négacaryocytes. Prédominance des formes jeunes.

La Malade reçoit de fortes doses de prédnisone. L'apparition d'un hypercorticisme fait réduire la posologie.

la Malade sort, bien que la rémission ne soit pas complète.

De nouvelles écchymoses apparaissent au cours des 6 mois suivants. Le nombre des plaquettes reste inférieur à 50000 par mm³ malgré la poursuite de la corticothérapie.

Le 14 mars 1963, plaquettes : 40000 par mm³, TS supérieur à 20 mn, absence de rétraction du caillot, signe du lacet très positif.

Aucune amélioration en juin.

Splénectomie le 9 juillet.

Dès le lendemain, le nombre des plaquettes augmente (63000 par mm³). Le 3ème jour, plaquettes : 186000 par mm³. Disparition des manifestations hémorragiques.

La Malade sort le 26 juillet avec un nombre de plaquettes normal.

18 - 19 - MUSCOLINO ET SANTANGELO (120)PREMIER CAS

Un garçon de 10 mois, sans antécédants, présente des échy-moses sur le tronc et sur les jambes apparues 15 jours après l'administration d'un vaccin anti POLIO SABIN.

L'examen pratiqué à l'hôpital est normal (pas d'hépatosplénomégalie). Toutefois, l'Enfant est fébrile (38°3).

La thrombopénie est modérée (plaquettes : 108000 par mm³) le TS (7 mn 30) et le TC (28 mn) sont allongés, le caillot ne se rétracte pas. Pas de signes de fibrinolyse.

Parmi les tests d'agglutination pratiqués, un test de Coombs indirect est positif.

Le myélogramme montre une nette augmentation du nombre des mégacaryocytes jeunes. Pas d'image de thrombopoïèse.

L'Enfant est transfusé. Il reçoit aussi des concentrés plaquet-taires et des corticostéroïdes.

Aucune nouvelle hémorragie n'est constatée pendant l'hospitalisation. Au 8ème jour, l'Enfant, apparamment guéri, sort.

Après un mois, apparition d'une gingivorragie. Nouvelle hospitalisation au cours de laquelle apparaissent des échy-moses sur les bras et le thorax.

Le nombre des plaquettes est normal. TS : 5 mn.
TC : 18 mn 40. Rétraction du caillot très retardée.

Après 45 jours, l'Enfant est considéré comme guéri.
L'évolution ultérieure n'est pas précisée.

DEUXIEME CAS

Une fille de 4 ans, sans antécédants, soumise à l'âge de 2 ans, à plusieurs vaccinations (antivaricelle, antidiphtérique, antipolio type SALK), sans incidents, présente, 12 jours après l'administration d'une première dose de vaccin antipolio SABIN, des échy-moses localisées aux membres inférieurs.

L'Enfant est hospitalisée. Apyrexie. Ecchymoses au niveau des membres inférieurs et de l'abdomen. Existence d'une micropolyadé-nopathie. Pas de splénomégalie. Le signe du lacet est très positif.

Thrombopénie (plaquettes : 80000 par mm³) avec allongement du TS (14 mn) et du TC (16 mn). Pas de signes de fibrinolyse.

Test de coombs indirect positif.

Hyper-mégacaryocytose sur le myclogramme.

Le Malade subit le même traitement que dans le cas précédent.

Le syndrome hémorragique se stabilise.

6 jours après son entrée, l'Enfant sort, sur la demande des Parents.

La suite de l'évolution n'est pas connue.

20 - PILOTTI (136)

Un garçon de 14 mois, sans antécédants hémorragiques, a qui a été administrée à l'âge de 6, 7 et 8 mois, une dose de vaccin ANTI POLIO SABIN, sans incidents, reçoit par erreur une deuxième dose de vaccin monovalent type 2 (alors qu'il aurait dû recevoir un vaccin trivalent). 6 jours plus tard, apparaissent une pâleur, un subictère et une éruption pétéchiiale localisée sur les membres et sur le tronc.

L'Enfant n'est pas hospitalisé. Des examens, pratiqués en ambulatoire, mettent en évidence une anémie (GR : 2,7 millions par mm3) hypochrome, une hyperréticulocytose, une hyperbilirubinémie indirecte, une intense urobilinurie et une thrombopénie (plaquettes : 74000 par mm3).

L'Enfant est soumis à une corticothérapie, qui s'accompagne d'une amélioration clinique.

11 jours après le début du traitement, l'anémie a presque disparu (GR : 4 Millions par mm3), la réticulocytose est toujours importante, la thrombopénie régresse (plaquettes 90000 par mm3).

Au 17ème jour, plaquettes : 182000 par mm3.

Après 1 mois, les examens sont normaux.

VIII - VACCINATION ANTIVARIOLIQUE

21 - EBSTEIN (49) - 22 - GREGORY (68)

Les Auteurs ont rapporté des observations d'hémorragies cutanées apparues après vaccination antivariolique. Ces observations datent de la fin du XIX ème siècle et la nature exacte du syndrome hémorragique (purpura rhumatoïde, scorbut ou purpura thrombopénique) n'est pas définie.

23 - PASCHEN (130)

Cet Auteur rapporte en 1907 le cas d'une fille de 12 ans, sans antécédants, qui, 10 jours après une revaccination antivariolique, a présenté des pétéchies sur les jambes et sur les bras.

L'Auteur voit la Malade 4 jours plus tard. Il constate les hémorragies cutanées, qui ne touchent que les membres. Pas d'hémorragies muqueuses. Pas d'hépatosplénomégalie.

Apparition, 25 jours après la vaccination d'une hémorragie intestinale.

Nous ignorons l'évolution ultérieure.

24 NOCKE (124)

Un garçon de 14 mois présente, 10 jours après une vaccination antivariolique, une épistaxis et des pétéchie. Deux jours plus tard apparaissent de vastes échy-moses, sur tout le corps et des hémorragies buccales et conjonctivales.

La pustule vaccinale est entourée d'un halo hémorragique. L'Enfant présente une hématurie. Les selles sont sanglantes.

La thrombopénie est intense (plaquettes très rares). Elle s'accompagne d'une anémie (GR : 2,5 million par mm³), d'un allongement du TS (5 mn 30) et d'une irrétractilité du caillot. le TC est normal.

L'amélioration est rapide. 5 jours après le début du purpura le nombre des plaquettes s'est normalisé (238000 par mm³).

25 - BOEHM (23)

Nous mentionnons seulement un cas de purpura thrombopénique aigue apparu après vaccination antivariolique, observé par cet Auteur en 1921.

26 - TRAUT (157)

Chez un homme de 50 ans, ayant présenté dans ses antécédants plusieurs poussées de purpura, apparition, après une vaccination antivariolique, de graves manifestations hémorragiques.

L'Auteur considère que la vaccination a aggravé la diathèse hémorragique préexistante.

27 - SCHWARTZ (151)

Un garçon de 7 ans, sans antécédant, est hospitalisé pour l'apparition, 10 jours après une vaccination antivariolique, de pétéchie nombreuses autour de la lésion vaccinale et d'une épistaxis.

A l'hôpital, apparaissent des échy-moses sur toute la surface cutanée. Le signe du lacet est très positif. La thrombopénie est intense. Le TS est le temps de rétraction du caillot sont allongés. Le TC est normal.

Guérison rapide.

28 - 29 - CZERNY ET OPITZ (34)

Ces Auteurs rapportent, en 1927, le cas d'un enfant ayant présenté dans ses antécédants plusieurs accès purpuriques et chez qui sont apparues, quelques jours après une vaccination antivariolique, des manifestations hémorragiques et le cas d'un garçon de 12 ans, qui a présenté, 16 jours après une vaccination antivariolique un purpura d'évolution mortelle en 9 jours.

Nous ne possédons pas d'autres données sur ces deux cas.

30 - LENTZ ET GINS (99)

Nous ne faisons que mentionner le cas de purpura rapporté par ces Auteurs en 1927, apparu 16 jours après une primovaccination antivariolique et d'évolution rapidement mortelle. On ignore si le purpura est thrombopénique.

31 32 - KNAUER ET PLANNER (137)

Là encore, nous ne pouvons que mentionner les cas de purpuras thrombopéniques observés par ces deux Auteurs cités par BEMELMANS (13) l'un en 1928 et l'autre en 1930.

33 - DE TONI (44)

Un garçon de 1 an, sans antécédants hématologique, est vacciné contre la variole le 18 mars 1929.

Il est hospitalisé 10 jours plus tard pour l'apparition d'un volumineux hématome au niveau de la joue droite. En dehors de cette tuméfaction, en regard de laquelle il existe, sur la muqueuse, une suffusion hémorragique, l'examen est normal.

Le lendemain, aspect écchymotique de la peau, sur la joue droite, extension de l'hémorragie de la muqueuse jugale et constatation d'un hématome de la fesse gauche, secondaire à une injection intramusculaire.

Pas de nouvelles hémorragies les 15 jours suivants.

Au 15ème jour, apparition d'hématomes sur un avant-bras et sur le dos.

Après 3 semaines d'évolution, l'hématome de la joue est résorbé et les autres signes ont disparu. L'enfant sort.

L'évolution ultérieure est marquée par la répétition fréquente des phénomènes hémorragiques, constatés à chaque consultation, pendant l'année qui a suivi la poussée post vaccinale.

Survenue, un an après le début de la maladie, de manifestations hémorragiques particulièrement intenses.

L'Enfant est réhospitalisé.

Il présente une anémie (GR : 2,3 millions par mm³). La thrombopénie est modérée (plaquettes : 147000 par mm³).

La suite de l'évolution n'est pas décrite.

34 - REGAMEY (139)

Une femme de 28 ans est hospitalisée le 14 février 1940 pour un syndrome hémorragique sévère.

A L'occasion d'une hospitalisation antérieure, 4 ans auparavant, la Malade a signalé la survenue, depuis peu, d'hémorragies cutanées et de saignements de nez, toujours en période prémenstruelle.

Le 8 janvier 1940 elle est soumise à une primovaccination antivariolique.

Elle constate le 16 janvier, l'apparition de deux hématomes au niveau de la zone scarifiée (cuisse droite).

Hyperthermie les 6 jours suivants et tuméfaction de la cuisse droite.

Apparition brutale, le 10 février, d'un syndrome hémorragique associant une épistaxis, une hémorragie digestive et une forte métrorragie.

Hospitalisation le 14 février. La Malade est pâle. Elle présente des pétéchies sur le cou et les jambes, des ecchymoses thoraciques et de nouvelles vésicules de vaccine à l'endroit de la vaccination. D'autres vésicules, nombreuses sont notées dans la bouche. Température : 38°. Foie et rate non palpables.

Il existe une thrombopénie (plaquettes : 30000 par mm³) et une anémie.

Le myclogramme montre de nombreux mégacaryocytes jeunes (promégacaryocytes) sans formes mûres et sans amas plaquettaires. Altérations nucléaires.

La Malade est transfusée.

Du 16 février au 2 mars, elle ne présente pas de nouvelles hémorragies. L'état s'améliore. Les vésicules, correspondant à une vaccine généralisée (généralisation tardive), guérissent.

Sur le myclogramme du 2 mars les mégacaryocytes présentent un degré de maturité plus avancé.

Le 11 mars, plaquettes : 172000 par mm³.

La Malade sort.

Un mois plus tard surviennent, en période menstruelle, des hémorragies multiples et profuses. Absence presque totale de plaquettes circulant.

Splénectomie le 12 avril.

La Malade décède après intervention.

- 35 - HEATON (74)
- 37 - VELDKAMP (159)
- 38 - HARRINGTON (72)

Nous ne faisons que mentionner les cas rapportés par ces Auteurs, cités notamment par MEINDERSMA et DE VRIES (112). Il s'agit de cas de purpuras thrombopéniques apparus après vaccination antivariolique (primovaccination), s'étant manifestés cliniquement par des hémorragies cutanées et muqueuses (épistaxis) apparues 14 jours (74) et 11 jours (159) après la vaccination. Evolution aigue. Ces cas se caractérisent par la mise en évidence par ces Auteurs, dans le sérum de leurs Malades, (HARRINGTON rapporte plusieurs cas) d'anticorps antiplaquettes.

36 - PANZETTI (129)

Une fille de 9 mois, rachitique, sans antécédants hémorragiques est vaccinée contre la VARIOLE le 29 mai 1951.

Le lendemain la température s'élève, la vésicule vaccinale, volumineuse, est entourée d'une réaction inflammatoire, avec adénopathie satellite.

Survenue au 5ème jour, de manifestations hémorragiques cutanées. L'Enfant est hospitalisée.

La fièvre est élevée. Des pétéchies et des échymoses sont notées sur le visage, le tronc et les membres. L'Enfant présente des adénopathies sous maxillaires et jugulo carotidiennes et une augmentation importante du volume du foie et de la rate.

Thrombopénie modérée (plaquettes : 120000 par mm³)
TS : 4 mn 30 . TC : 10 mn.

L'Enfant reçoit de la pénicilline et de la streptomycine.

La fièvre tombe et l'état s'améliore.

10 jours après le début du purpura les hémorragies cutanées commencent à s'estomper. Au 20ème jour d'hospitalisation la lésion vaccinale et les signes hémorragiques ont disparu. L'Enfant sort, malgré la persistance d'un fébricule et de l'hépatosplénomégalie.

Il faut 2 mois pour que la fièvre et la splénomégalie disparaissent. Au 3ème mois, le foie est encore perçu (2 TD). Aucune nouvelle manifestation hémorragique n'est constatée.

39 - HRUBONE (81)

Cet Auteur rapporte un cas de purpura thrombopénique aigu apparu chez un garçon de 11 Mois quelques jours après une vaccination antivariolique. Corticothérapie. Régression rapide du syndrome hémorragique.

40 - BREZINE -ZUNZ (25)

Cet Auteur rapporte en 1955 un cas de purpura thrombopénique apparu après vaccination antivariolique.

41 - MARTONI ET BABINI (107)

Observation par ces Auteurs d'un cas de purpura thrombopénique apparu chez un garçon de 8 ans, quelques jours après une vaccination antivariolique. On sait seulement que ce purpura a consisté en hémorragies cutanées et muqueuses, sans splénomégalie et avec une absence presque totale de plaquettes, un allongement du TS et du TC et une irrétractilité du caillot. Les recherches immunologiques entreprises ont été négatives.

PREMIER CAS

Un homme de 58 ans subit une revaccination antivariolique le 20 juillet 1940.

Le 29 Juillet, fébricule (37°7).

Le 4 août, gingivorragie, et le 5 août apparition d'une bulle hémorragique dans la bouche et de pétéchies sur les bras et sur les jambes.

Le Malade est hospitalisé le 15 août. Il présente de vastes écchymoses sur le thorax, l'abdomen et les membres inférieurs et de multiples pétéchies sur les membres et sur la muqueuse buccale. Il existe une augmentation du volume du foie. La rate n'est pas perçue. Le signe du lacet est fortement positif.

La thrombopénie est intense (plaquettes : 13000 par mm³) sans anémie. Allongement du TS, du TC et du temps de rétraction du caillot.

La moelle est active. Elle contient de très nombreux mégacaryoblastes, promégacaryocytes et mégacaryocytes. Les mégacaryocytes plaquetto-gènes sont rares.

Le Malade est transfusé.

Le nombre des plaquettes, après une augmentation transitoire, rediminue. Apparition de nouvelles hémorragies cutanées.

Splénectomie en décembre 1940. Elle est suivie d'une remotionnée rapide et intense du nombre des plaquettes (1 million par mm³). Le Malade sort.

Un recul de plusieurs années permet d'affirmer la stabilité de la guérison.

DEUXIEME CAS

Un homme de 19 ans subit, le 4 décembre 1957, une primovaccination antivariolique.

Quelques jours plus tard, s'installe un état fébrile avec asthénie pour lequel le Malade prend des comprimés contenant de l'aspirine et la phénacétine.

Le 13 décembre, survient une épistaxis et le surlendemain, le Malade constate une gingivorragie et des hématomes sur les lèvres et les membres inférieurs.

Il est hospitalisé le 16 décembre. Il présente de multiples pétéchies, prédominant sur les membres, de vastes écchymoses sur les membres inférieurs et des hémorragies buccales et nasales. Adénopathie axillaire gauche. Pas de splénomégalie. Le signe du lacet est positif. Pas d'hématurie. Fond d'oeil normal.

La thrombopénie est intense (plaquettes : 5000 par mm³) TS : 14 mn. TC normal. Rétraction du caillot très retardée.

La moelle n'est pas examinée et une recherche d'anticorps antiplaquettes est négative.

Le Malade reçoit 20 mg de prédnisone par jour.

Deux jours après le début du traitement la thrombopénie commence à régresser (plaquettes : 24000 par mm³).

Le Malade est revu en mai 1958. Le nombre des plaquettes est normal.

44 - MACCHIA ET FAZIO (103)

Ces Auteurs rapportent, en 1962, un cas de purpura thrombopénique aigu apparu après vaccination antivariolique.

45 - DELLA CASA ET COLL (41)

Un garçon de 3 ans, sans antécédants, est vacciné contre la variole le 28 octobre 1961.

3 jours plus tard, l'Enfant présente une hyperthermie (38° - 39°) qui persiste les jours suivants.

Le 7 décembre, apparaissent des hémorragies cutanées diffuses. Elles s'étendent encore le lendemain.

L'Enfant est hospitalisé le 9 décembre. Il présente de très nombreux éléments pétechiaux et échyмотiques, sur tout le revêtement cutané et une importante suffusion hémorragique inguinale droite. A L'endroit de la vaccination (face externe de la cuisse droite) sont notées deux lésions rondes entourées d'un large halo inflammatoire. Il existe une augmentation du volume du foie et de la rate qui sont perçus à deux TD du rebord costal. Température : 38° - Signe du lacet positif.

De nouvelles manifestations hémorragiques apparaissent les deux premiers jours. L'Enfant est soumis à une corticothérapie. Au 9ème jour, angine, qui guérit en 3 Jours.

Le 11 décembre, plaquettes : 7000 par mm³, TS : 6 mn - TC : 9 mn.

Test de coombs négatif.

Le 15 décembre, plaquettes : 350000 par mm³.

Le 19 décembre, plaquettes : 360000 par mm³.

46 - KANELLOPULOS (89)

Un garçon de 10 ans, sans antécédants, est vacciné contre la variole (scarification à la face externe du bras gauche) le 15 février 1962.

7 jours plus tard, il présente une forte fièvre avec réaction inflammatoire importante au niveau de la zone scarifiée.

Le 26 février, apparition d'une hématurie et, le lendemain, d'une gingivorrhagie et de multiples pétéchies sur tout le corps.

Un Médecin prescrit de la prédnisone.

L'Enfant est hospitalisé le 28 février. Aux signes hémorragiques s'associe une hépatomégalie. Le signe du lacet est négatif. Pas de splénomégalie.

La thrombopénie est intense (plaquettes presque totalement absentes). Anémie légère. Formule leucocytaire normale : TS : 8 mn.

Sur le myclogramme le nombre des mégacaryocytes est diminué. Présence de mégacaryocytes plaquettogènes.

Aucune recherche immunologique n'a été effectuée.

L'Enfant est transfusé (250 cc). Il reçoit 15 mg de prédnisone par jour.

Après 3 jours de traitement on constate une amélioration du syndrome hémorragique. Persistance de l'hématurie. Plaquettes : 30000 par mm³.

Au 6ème jour, l'hématurie a disparu. Plaquettes : 250000/mm³.

47 - ROMANI ET ROSATI (145)

Ces Auteurs rapportent un cas de purpura thrombopénique apparu, chez un garçon de 5ans $\frac{1}{2}$, 14 jours après une vaccination antivariolique.

L'Enfant ne présente aucun antécédant hémorragique.

Apparition, 10 jours après la vaccination, d'une hyperthermie (39°) à laquelle s'associe, 4 jours plus tard, un syndrome hémorragique.

L'Enfant est hospitalisé 16 jours après la vaccination. La fièvre a disparu. Il présente de nombreuses pétéchies, sur tout le corps, tronc et membres en particulier, de larges échymoses sur le dos et de petites taches hémorragiques sur le palais, la muqueuse jugale et la conjonctive de l'oeil droit. Par ailleurs le foie et la rate sont augmentés de volume. Le signe du lacet est très positif.

Thrombopénie importante : (plaquettes : 6000 par mm³) associée à une anémie (GR : 3,5 millions par mm³). TS : 8 mn. Absence de rétraction du caillot.

Réduction sur le myclogramme du nombre des mégacaryocytes et des mégacaryoblastes.

Tests de Coombs négatifs.

L'Enfant reçoit du sang, de la tétracycline et de la prédnisone (1 mg par Kg et par jour).

5 jours après l'hospitalisation, les signes hémorragiques n'ont pas progressé. Plaquettes : 6000 par mm³.

AU 10ème jour le signe du lacet est moins positif. Plaquettes : 84000 par mm³. Rétraction du caillot normale. Au 16ème jour :

plaquettes : 310000 par mm³.

L'Enfant sort au 28ème jour.

Il est revu 1 mois plus tard. Il n'a pas présenté de nouvelles hémorragies. Le nombre des plaquettes est normal.

48 - TERRAGNA ET COTTA FAVA (155)

Une fille de 2 ans sans antécédants, présente, 6 jours, après une vaccination antivariolique, une hypertermie, qui persiste 3 jours, et, au 12ème jour, un purpura généralisé, avec apparition de pétéchies et d'écchymoses sur toute la surface cutanée.

Elle est hospitalisée 15 jours après la vaccination. Les signes hémorragiques, cutanés, prédominent sur les membres. On note une micropolyadénopathie. Le signe du lacet est positif.

Il existe une thrombopénie (plaquettes : 30000 par mm³). avec trouble de la rétraction du caillot.

Guérison en 5 jours.

49 - FOLTYN (58)

Une observation de purpura thrombopénique apparu chez une fille de 2ans après vaccination antivariolique.

Plaquettes : 60500 par mm³.

On ignore le délai d'apparition du purpura.

Guérison en 10 jours.

50 - FREYCON ET COLL (61)

Ces Auteurs mentionnent un cas de purpura thrombopénique apparu, chez un Enfant, 15 jours après une vaccination antivariolique.

Evolution chronique.

51 - FEYLING ET HOSTETUM (55)

Un cas de purpura thrombopénique, mentionné par JURETIC (88) apparu chez une Enfant après vaccination antivariolique.

L'observation n'a pas été retrouvée.

52 - MONIUK (117)

Une fille de 5 mois est vaccinée contre la variole le 13 novembre 1969.

Elle est hospitalisée le 27 novembre pour un purpura. Elle présente une thrombopénie (plaquettes : 9000/mm³) et une anémie hémolytique (GR : 2,9 millions par mm³. - réticulocytose : 51%).

Elle est traitée par corticothérapie.

L'anémie régresse en une quinzaine de jours.

Le nombre des plaquettes augmente (plaquettes : 30000/mm³ à la fin du premier mois) au cours du 2ème mois - 70 jours après la vaccination, plaquettes : 120000 par mm³.

53 - JURETIC (88)

Cet Auteur mentionne un cas de purpura thrombopénique apparu chez une fille de 6 ans, quelques jours après une vaccination antivariolique (primovaccination).

Plaquettes : 74000 par mm³.

Corticothérapie

Guérison en 2 semaines.

54 - 55 ZELAWOSKI ET COLL (167)

Ces Auteurs, cités par DEL CAMPO (40) ont rapportés deux cas de purpura thrombopénique apparu après vaccination antivariolique.

On ne possède aucune donnée sur ces deux cas.

IX - VACCINATION ANTIROUGEOLEUSE

56 - 57 - KATZ (95)

Cet Auteur, sur 5 millions de vaccinations contre la rougeole signale, en 1965, deux cas de purpuras thrombopéniques apparus au cours du mois qui a suivi la vaccination antirougeoleuse (7). Il signale en outre, un cas de thrombopénie associée à une anémie hémolytique et à une nécrose rénale corticale.

58 - BACHAND ET COLL (10)

Un garçon de 20 mois est soumis à une vaccination contre la rougeole (vaccin vivant atténué) à laquelle est associée une injection de gamma globulines. Il a subi toutes les autres vaccinations, sans incidents.

Il présente, à partir du 4ème jour, une hyperthermie (38°3 à 39°4).

Apparition, au 12ème jour, de pétéchies et d'écchymoses sur le thorax, les membres, et dans la bouche.

L'Enfant est hospitalisé. Température : 37°5. Il ne présente pas de splénomégalie ni d'adénopathies.

Plaquettes : 21000 par mm³.

On constate, sur le myclogramme, une augmentation du nombre des mégacaryocytes, dont certains sont vacuolisés. Une faible partie est plaquetto-gène.

Pas de recherches immunologiques.

L'Enfant reçoit de la prédnisone (10 mg 4 fois par jour).

Après une semaine de traitement, plaquettes : 350000 par mm³.

59 WILHEM ET PAEGLE (165)

Une fille de 1 an, reçoit une injection de vaccin antirougeoleux (souche EDMONSTON) associée à une injection de gammaglobulines.

Hyperthermie le 7ème jour, et apparition, le lendemain, d'une exanthème sur le tronc pour lesquels l'Enfant reçoit de la diphenhydramine.

Apparition, 10 jours après la vaccination, de pétéchies sur la face, le cou et le thorax.

L'Enfant est hospitalisée. Température : 39°. Pas de splénomégalie. Pas d'hématurie. LCR normal.

Plaquettes : 60000 par mm³. Anémie discrète.
Inversion de la formule leucocytaire.

Augmentation des mégacaryocytes dans la moelle.
24% d'entre eux présentent des images de formation plaquettaire.

L'Enfant reçoit de la pénicilline.

Le lendemain de l'hospitalisation, plaquettes : 60000 par mm³.

L'Enfant sort au bout de 6 jours.

Une semaine après sa sortie, plaquettes : 180000 Par mm³.

60 - ALTER ET COLL (5)

Un garçon de 14 mois, ex prématuré, sans antécédant hématologique (numération plaquettaire en période néonatale - plaquettes : 325000 par mm³), reçoit 0,5 cc de vaccin antirougeoleux vivant atténué.

4 jours après la vaccination, l'Enfant présente un fébricule avec corysa et toux.

Apparition, le 9ème jour, d'écchymoses sur la face et sur le tronc, et, le lendemain, de pétéchies.

L'Enfant est hospitalisé le 11ème jour. L'examen est normal.

Il existe une thrombopénie (plaquettes : 13000 par mm³) avec hyperleucocytose (GB : 15000 par mm³) et inversion de la formule leucocytaire (lymphocytes : 72%).

Hypermégaeryocytose sur le myclogramme.

Le nombre des plaquettes ne varie pas le 12ème et le 13ème jour. L'Enfant ne reçoit aucun traitement.

Au 14ème jour, plaquettes : 61000 par mm³.

Le lendemain, plaquettes : 96000 par mm³.

L'Enfant sort le 16ème jour. Plaquettes : 194000/mm³.

Recherche immunologique négative.

L'Enfant suivi pendant 3 mois, n'a pas présenté de nouvelles hémorragies. Au 3ème mois, le nombre des plaquettes est normal.

61 - BACH C (7)

Un garçon de 23 mois, ayant présenté comme seul antécédant une hyperbilirubinémie néonatale, est vacciné contre la rougeole (souche SCHWARTZ) le 3 juin 1972. Les diverses vaccinations auxquelles il a déjà été soumis n'ont été à l'origine d'aucun incidents.

Apparition, le 12 juin, d'une RECTORRAGIE.

Le 13 juin, l'Enfant présente quelques pétéchies sur la face et plusieurs échy-moses réparties sur toute la surface cutanée. Le lacet est très positif. Il existe une thrombopénie (plaquettes : 15000 par mm³).

L'Enfant est hospitalisé. Il est apyrétique. On constate des pétéchies disséminées et des échy-moses sur le front, les deux jambes et la fesse droite. Pas d'hépatosplénomégalie. Fond d'oeil normal.

Le 16 juin, plaquettes : 75000 par mm³. TS : 3mn 20.

Le myclogramme montre une moelle riche avec de nombreux mégaeryocytes à tous les stades.

Recherche immunologique (thromboagglutination) - fixation du complément) négative.

L'Enfant ne reçoit aucun traitement.

Les signes hémorragiques regressent.

Le 19 juin, plaquettes : 260000 par mm³.

L'Enfant sort le 20 juin.

Il est revu régulièrement. Le nombre des plaquettes oscille entre 75000 et 210000 par mm³ jusqu'au 14 septembre.

Pas de nouvelles manifestations hémorragiques. Le 15 décembre, plaquettes : 280000 par mm³.

62 - 63 FOLTYN (58)

Cet Auteur rapporte deux cas de purpura thrombopénique apparu chez des Enfants de 10 et de 12 ans après BCG. On ignore le délai d'apparition des manifestations hémorragiques.

La thrombopénie est certaine dans les deux cas (plaquettes : 15600 et 47000 par mm³).

64 - JEUNE cité par MONNET (118)

Une fille de 10 ans, déjà vaccinée contre la variole et la polio et qui a déjà reçu plusieurs injections de DT COQ, sans incidents, subit un BCG le 4 novembre 1965.

Eruption urticarienne le 7 novembre.

Apparition le 10 novembre de taches hémorragiques sur l'abdomen. Mise en évidence d'une thrombopénie (plaquettes : 15000/mm³).

L'Enfant est hospitalisée le 12 Novembre.

L'interrogatoire permet de retenir l'apparition d'écchymoses répétée, depuis 1 mois.

L'examen, à l'entrée, constate une écchymose et, par ailleurs, des lésions de prurigo.

Le 13 novembre, plaquettes : 85000 par mm³.

Le 22 novembre, plaquettes : 127000 par mm³.

L'Enfant sort le 23 novembre.

Elle est revue le 24 décembre. Plaquettes : 113000 par mm³.

Sur ces 64 cas rapportés de façon plus ou moins détaillé, l'origine thrombopénique du purpura ne peut être affirmée dans 4 cas (n°21-22-23-30). Elle est exclue dans le cas n°12.

Nous mentionnons en outre, 6 cas de purpuras rhumatoïdes apparus après une vaccination :

* Un cas rapporté par DE LAVERGNE et BIZE (39) apparu chez un adulte 13 jours après un TAB, et ayant guéri en 18 jours.

* Un cas rapporté par WEINGARTNER (165) apparu chez un garçon de 9 mois, 12 Jours après une vaccination antivariolique. Le purpura s'est accompagné d'une hyperplaquettose. Il a guéri en 8 jours.

* Un cas rapporté par JELKE (86) observé après vaccination DT.

* Un cas rapporté par WINTROBE (166) observé après TAB.

* Un cas rapporté par FOURNIER (59) apparu chez une fille de 3 ans 7 jours après une deuxième injection d'antoxines antidiphthériques et antitétaniques. Guérison en 11 jours.

Un cas rapporté par NORDIO ET MASSINO (125) observé chez un garçon de 2 ans est apparu 12 jours après une vaccination antivariolique. Association aux manifestations hémorragiques d'une hépatosplénomégalie et d'une hyperplaquettose.

Guérison en 15 jours.

Nous signalons aussi 4 cas de purpuras apparus après vaccination antivariolique et observées respectivement par FICKERT (56), PFEIFFER (135), ABELS (1) et MAJERHOFER (104). Ces cas de purpuras sont rattachés à un SCORBUT.

Nous mentionnons enfin 3 cas d'anémie hémolytique observés par HANEBERG et COLL (69) chez des Enfants de 4, 7 et 10 mois, et apparus 4 jours, 15 jours et 15 jours après une injection de DT COQ, une association DT COQ - POLIO SABIN et une vaccination antipolio SABIN. Guérison en moins de 2 mois dans 2 cas, en 1 an dans 1 cas.

N.B.

Nous remercions,
Monsieur le Professeur MONNET P. (Hôpital Edouard HERRIOT, Pavillon S),
Monsieur le Professeur FRANCOIS R. (Hôpital Edouard HERRIOT, pavillon Sbis)
et,
Monsieur le Professeur HERMIER (Hôpital DEBROUSSE)
qui ont bien voulu nous permettre de consulter les observations M522
(cas n°13), F 5495 (cas n°14) et J 7185 (cas n°64).

CARACTERISATION DES PURPURAS
THROMBOPENIQUES
POST VACCINAUX

CARACTERISATION DES PURPURAS
THROMBOPENIQUES
POST VACCINAUX

Première partie

ANALYSE DES CAS RAPPORTES

I - INTRODUCTION

Compte tenu de notre observation, nous avons fait mention de 75 cas de purpuras apparus dans les suites d'une vaccination. Mais nous devons exclure de notre étude 6 cas de purpuras rhumatoïdes (N°70-71-72-73-74-75), 3 cas de Scorbut (cas n°66-67-68) et 5 cas de purpuras non étiquetés (cas n°21-22-23-30-69). Nous excluons également le cas n°12, purpura non thrombopénique, d'évolution mortelle.

Cette analyse porte donc sur 60 cas de purpuras probablement thrombopéniques. La thrombopénie n'est certaine que dans 39 cas.

Nous avons reporté sous forme de tableau les principaux caractères étiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs de ces purpuras thrombopéniques. Nous nous proposons, à partir de ces données, en distinguant trois catégories de critères (étiologiques, semeiologiques et évolutifs) d'établir le profil des purpuras thrombopéniques post vaccinaux.

II - CRITERES ETIOLOGIQUES

1 - Age

L'âge est précisé dans 42 cas. On note la plus grande fréquence des thrombopénies post vaccinales chez l'enfant (diagramme n°1) : dans 35 cas il s'agit d'un malade de moins de 12 ans (83,3%). L'interprétation de ce résultat devrait, cependant, tenir compte de l'incidence à priori plus grande des vaccinations chez les enfants.

Dans notre observation le malade est âgé de 20 ans.

2 - Sexe

Le sexe est précisé dans 49 observations. On constate une prédominance MASCULINE aussi bien chez les adultes (5 hommes pour 2 femmes) que chez les enfants (25 garçons pour 17 filles). Cette prédominance, si elle est attendue chez les adultes (les hommes sont, du fait du service militaire, plus souvent vaccinés que les femmes) peut être considérée comme significative chez l'enfant (fréquence identique des vaccinations chez la fille et chez le garçon).

Dans notre observation, le malade est de sexe masculin.

3 - Vaccination en cause (diagramme n°2)

* TAB

Il n'y que dans notre observation que le TAB (sous forme associée TABDT) est impliqué dans la survenue d'un purpura thrombopénique.

CAS	AGE	SE- XE	DIAG- NOSTIC	Nbre de plaquettes	Signes* associés	Vaccin en cause	Délai** purpura	Evolu- tion	ATCD particu- liers	MYE -LO	Recher- ches immuno	Tte- ment
1	8	M	P.Tpeni- que ***	?	Epistaxis	Diphthérie 3ème injec- tion	?	Guérison 3 mois		?	0	Sang
2	?	?	P.Tpeni- que	?	?	Diphthérie	?	Guérison		?		
3	6	F	P.Tpeni- que	40000	?	Diphthérie	?	Guérison 4 mois		?		
4	51	M	P.Tpeni- que	3700	Epistaxis Hématurie	Tétanos 2ème injec	10 jours	Guérison 16 mois	0	Mcc BM ***		CORT -ICO
5	9	F	P.Tpeni- que	10000	Epistaxis Gingivorrhagies Hématurie	DT 1er injection	moins de 24 heures.	Guérison 23 mois	0	Mcc BM	Thrombo- agglutini- -nes	CORT -ICO SPL NECT
6	5	M	P.tpeni que	7000	Hgies digestives	DTCoq. (rappel)	24 heures.	Guérison 5mois	0	MCC		COR TICO SPL NECT
7	?	?	P.Tpeni que	?	?	DT Coq (3ème injec- tion)	Rapide	Guérison 2 mois		?		
8	10	M	P.Tpeni que	31000	?	DT Coq	?			?		
9	11	M	P.Tpeni que	94000	?	DT Coq.	?			?		
10	4	F	P.Tpeni que	40000	Gingivorrhagies	COQ	10 Jours	Améliora- tion en 4 mois	Allergie	?		
11	2	M	P.Tpeni que	85000	0	COQ.	20 Jours	Guérison rapide	Tpénie préexis- tante	?		
12	5	F	P.non tpéni que	NORMAL	0	COQ. (3ème injec- tion)	15 jours	DCD au 15è jour	Allergie	?		

CAS	AGE	SE-XE	DIAG-NOSTIC	Nbre de plaquettes	Signes* associés	Vaccin en cause	Délai** purpura	Evolu-tion	ATCD particuliers	MYE -L0	Recher-ches immuno	Tte-ment
13	1	M	P.Tpeni que	15000	Hgie digestive	DT POLIO	6 jours	Guérison 3 mois	0	MCC		COR TIC0
14	1 ₂	M	P.Tpeni que	?	0	Tetra COQ	6 jours	Guérison 15 jours	Hémor-ragies depuis 4 mois	MCC	0	CORT TIC0
15			P.Tpeni que	13400	?	DT COQ+ POLIO ORAL	?	Guérison 20 jours		MCC BM		CORT ICO
16			P.Tpeni que		?	POLIO	?			?		
17	20	F	P.Tpeni que	30000	Epistaxis Metrorragie	POLIO 2e injection	Quel-ques jours	Guérison 26 mois	Hématome 1r injection	MCC BM	Coombs+	COR TIC0 SPLE NEC
18	1	M	P.Tpeni que	108000	Gingivorrhagies Fièvre	POLIO 1re dose	15 jours	Guérison 3 mois		MCC BM	Coombs+	COR TIC0
19	4	F	P.Tpeni que	80000	ADP	POLIO 1re dose	12 jours			MCC	Coombs+	COR TIC0
20	1	M	P.Tpeni que Hémolytique	74000	0	POLIO 4e dose	6 jours	Guérison 1 mois	0	?		
21	?	?	Hémor-ragies cutanées	?	?	VARIOLE	?	?		?		
22	?	?	Hémor-ragies cutanées	?	?	VARIOLE	?	?		?		
23	12	F	Purpura	?	0	VARIOLE	10 jours	?		?		
24	1	M	P.Tpeni que	RARES	Epistaxis Gingivo	VARIOLE	10 jours	Guérison 5 jours		?		
25	?	?	P.Tpeni que	?	?	VARIOLE	?	?		?		
26	50	M	P.Tpeni que	?	?	VARIOLE	?	?	Poussées purpu-riques	?		
27	7	M	P.Tpeni que	RARES	Epistaxis	VARIOLE	10 jours	Guérison rapide	0	?		

CAS	AGE	SE-	DIAG- NOSTIC	Nbre de plaquettes	Signes* associés	Vaccin en cause	Délai** purpura	Evolu- tion	ATCD particu- liers	MYE -LO	Recher- ches immuno	Tte- ment
28	12	M	WERLHOF	?	?	VARIOLE	16 jours	DCD 9e jour		?		
29	?	?	P.Tpeni que	?	?	VARIOLE	?	?	Poussées purpu- ques	?		
30	?	?	Purpura	?	?	VARIOLE	16 jours	DCD	?	?		
31	?	?	P.Tpeni que	?	?	VARIOLE	?	?		?		
32	?	?	P.Tpeni que	?	?	VARIOLE	?	?		?		
33	1	M	P.Tpeni que	147000	0	VARIOLE	11 jours	Plus de 1 an		?		
34	28	F	P.Teni que- vaccine	RARES	Epistaxis Hgie digestive Metrorragies	VARIOLE	32 jours	DCD 2e mois	ATC D Hémor- ragiques	MCC BM		SPL NECT
35	?	?	P.Tpeni que	?	0	VARIOLE	14 jours	?		?		
36	3/4	F	P.Tpeni que	120000	Fièvre Splénomégalie	VARIOLE	8 jours	Guérison 20 jours	0	?		
37	?	?	P.Tpeni que	?	0	VARIOLE	11 jours	?		?		
38	?	?	P.Tpeni que	?	0	VARIOLE	?	?		?	ANTI plaquette	
39	1	M	P.Tpeni que	?	0	VARIOLE	?	Guérison rapide		?		CORT ICO
40	?	?	P.Tpeni que	?	0	VARIOLE	?	?		?		
41	8	M	P.Tpeni que	RARES	?	VARIOLE	RAPIDE	?		?		
42	58	M	P.Tpeni que	13000	Gingivo Hépatomégalie	VARIOLE	15 jours	Guérison 4 mois	0	MCC BM	0	SPL NECT
43	19	M	P.Tpeni que	5000	Epistaxis Gingivorragies Fièvre	VARIOLE	13 jours	Guérison 15 jours	Prise médicament	?		CORT ICO

CAS	AGE	SE- XE	DIAG- NOSTIC	Nbre de plaquettes	Signes* associés	Vaccin en cause	Délai** purpura	Evolu- tion	ATCD particu- liers	MYE -LO	Recher- ches immuno	Tte- ment
44	?	?	P.Tpeni que	?	0	VARIOLE	?	?		?		
45	3	M	P.Tpeni que	7000	Fièvre Splénome- galie	VARIOLE	35 jours	Guérison 8 jours		?		CORT -ICO
46	10	M	P.Tpeni QUE	RARES	Gingivo rragies Hématurie Fièvre	VARIOLE	10 jours	Guérison 8 jours		MCC		CORT ICO
47	5½	F	P.Tpeni que	6000	Gingivo Hgie.conjon	VARIOLE	15 jours	Guérison 21 jours		MCC		CORT ICO
48	2	F	P.Tpeni que	30000	Fièvre ADP	VARIOLE	12 jours	Guérison 8 jours	0			
49	2	F	P.Tpeni que	60500	?	VARIOLE	?	Guérison 10 jours	?			
50	ENFANT		P.Tpeni que	?	?	VARIOLE	15 jours	Chron nique				
51	?	?	P.Tpeni que	?	?	VARIOLE	?	?				
52	1/2	F	P.Tpeni que	9000	?	VARIOLE	?	Au moins 2 mois	?			CORT ICO
			A. Hemolyt.				1/2					
53	6	F	P.Tpeni que	74000	0	VARIOLE	?	Guérison 15 jours	?			CORT ICO
54	?	?	P.Tpeni que	?	?	VARIOLE	?	?				
55	?	?	P.Tpeni que	?	?	VARIOLE	?	?				
56	?	?	P.Tpeni que	?	0	ROUGEOLE	1 mois	?				
57	?	?	P.Tpeni que	?	0	ROUGEOLE	1 mois	?				
58	1½	M	P.Tpeni que	21000	Fièvre	ROUGEOLE	12 jours	Guérison 8 jours		MCC		CORT ICO
59	1	F	P.Tpeni que	60000	Fièvre	ROUGEOLE	10 jours	Guérison 15 jours		MCC BM		0
60	1	M	P.Tpeni que	13000	Fièvre	ROUGEOLE	9 jours	Guérison 8 jours		MCC		0

CAS	AGE	SE-	PLAG- NOSTIC	Nbre de plaquettes	Signes* associés	Vaccin en cause	Délai** purpura	Evolu- tion	ATCD particu- liers	MYE -LO	Recher- ches immuno	Tte- ment
61	2	M	P.Tpeni que	15000	Rectorragies ADP	ROUGEÛLE	10 jours	Guérison 3 mois		MCC		0
62	10	?	P.Tpeni que	15600	?	BCG	?	?				
63	12	?	P.Tpeni que	47000		BCG	?	?				
64	10	F	P.Tpeni que	15000	PRURIGO	BCG	6 jours	Plus de 3 semai- nes	Memor- ragies			
65	20	M	P.Tpeni que	3000	Epistaxis Hematurie	TABDT 2e injec- tion	Quelques heures	Chroni- que	ATCD Hgriques (2 ans)	MCC BM	Fixation complém+	CORT ICO SPLF NECT
66	?	?	SCORBUT	?	?	VARIOLE	?	?				
67	?	?	SCORBUT	?	?	VARIOLE	?	?				
68	1	?	SCORBUT	?	Hemorragies ss. periostees	VARIOLE	8 jours	Guérison				
69	Plus- ieurs cas		SCORBUT?	?	?	VARIOLE	?	?				
70	?	?	Purpura rhuma- toïde	?	Arthralgies	TAB	13 jours	Guérison 18 jours				
71	3/4	M	Purpura rhuma- toïde	Hyperplaq.	0	VARIOLE	12 jours	Guérison				
72	?	?	Purpura rhuma- toïde	?	?	DT	?	?				
73	3	F	Purpura rhuma- toïde	?	Urticaire Arthralgies	DT 2ème injection	7 jours	Guérison 11 jours				

AUCUNE OBSERVATION DE PURPURA THROMBOPENIQUE APPARU
APRES TAB SEUL N'A ETE RAPPORTEE.

* Vaccin antidiphtérique

Ce vaccin est en cause dans 12 cas :

sous forme simple (cas n°1-2-3)

sous forme associée :

DT (cas n°5)

DT COQ (cas n°6-7-8-9)

DT COQ POLIO (tretracoq) (cas n°14)

DT COQ + POLIO ORAL (cas n°15)

DT POLIO (cas n°13)

DTTAB (observation personnelle).

* Vaccin antitétanique

Ce vaccin est en cause dans 10 cas :

sous forme simple (cas n°4)

sous forme associée :

DT (cas n°5)

DT COQ (cas n°6-7-8-9)

DT COQ POLIO (cas n°14)

DT COQ + POLIO ORAL (cas n°15)

DT POLIO (cas n°13)

DTTAB (observation personnelle).

* Vaccin anticoquelucheux

Ce vaccin est en cause dans 8 cas :

sous forme simple (cas n°10-11)

sous forme associée :

DT COQ (cas n°6-7-8-9)

DT COQ POLIO (cas n°14)

DT COQ + POLIO ORAL (cas n°15)

* Vaccin antipolio inactivé

Ce vaccin est en cause dans 4 cas :

sous forme simple (cas n°16-17)

sous forme associée :

DT POLIO (cas n°3)

DT COQ POLIO (cas n°14)

* Vaccin antipolio vivant atténué

Ce vaccin est en cause dans 4 cas :

administration orale isolée (cas n°18-19-20) ou associée à une injection de DT COQ (cas n°15).

* Vaccination antivariolique

Ce vaccin est en cause dans 31 cas (cas n°24 à 29, et 31 à 55).

la notion de primovaccination ou de revaccination est précisée dans 17 cas : dans 1 cas seulement (n°42) il s'agit d'une revaccination.

* Vaccination antirougeoleuse

Ce vaccin est en cause dans 6 cas (n°56-57-58-59-60-61).

* BCG

Ce vaccin est en cause dans 3 cas (n°62-63-64).

Si l'on distingue les vaccinations par vaccin tué, inactivé ou par anatoxine d'une part et les vaccinations par vaccin vivant d'autre part, on constate que le purpura thrombopénique est plus souvent secondaire à une vaccination par vaccin vivant : 44 cas sur 60, soit 73,2%. L'interprétation de ce résultat devrait cependant, là encore, tenir compte de l'incidence inégale de ces deux types de vaccinations dans la population générale.

Au terme de ce paragraphe on peut donc remarquer que c'est la vaccination antivariolique qui a donné lieu au plus grand nombre d'observations de purpuras thrombopéniques post vaccinaux. On peut aussi rappeler qu'aucun cas de purpura thrombopénique n'a été décrit après TAB seul et que la seule observation de thrombopénie impliquant ce vaccin, sous forme associée DTTAB, est celle que nous avons rapportée.

4 - Notion d'antécédents particuliers, hémorragiques notamment

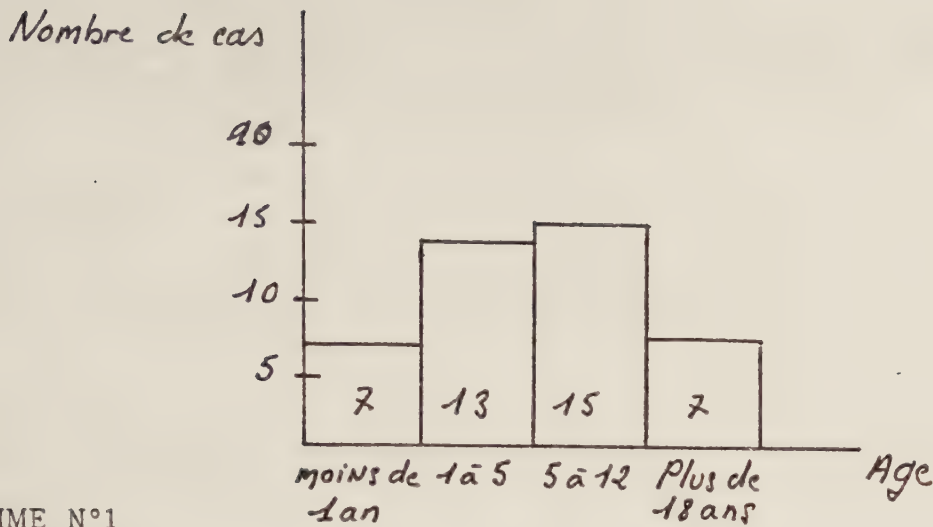
La recherche d'antécédents particuliers n'est mentionnée que dans 23 observations. Cette recherche est positive dans 8 cas (n°14-6434-26-29-11-65-10). Dans les 15 autres cas aucun antécédent particulier n'est retenu.

Dans le cas n°14, concernant un enfant, l'antécédent se limite à une tendance hémorragique imprécise et à l'existence d'une fragilité vasculaire chez la Mère.

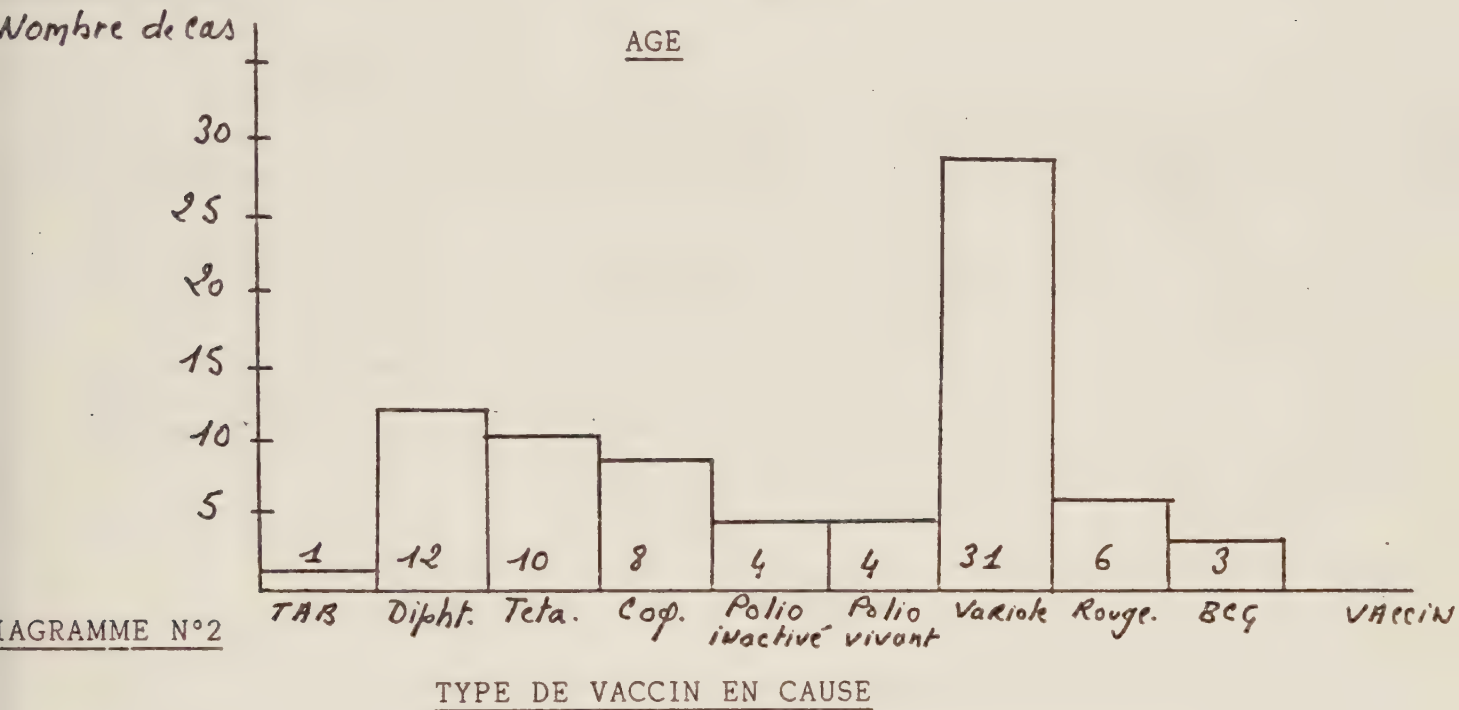
Existence dans les cas n°64 et 34 d'un antécédent hémorragique sous forme d'écchymoses apparues 1 mois avant la vaccination (cas n°64) et sous forme d'écchymoses et d'épistaxis survenues 4 ans avant la vaccination (cas n°34).

Dans 4 cas (n°26-29-11 et observation personnelle) l'existence probable d'une diathèse hémorragique préexistante pose le problème du rôle AGGRAVANT de la vaccination.

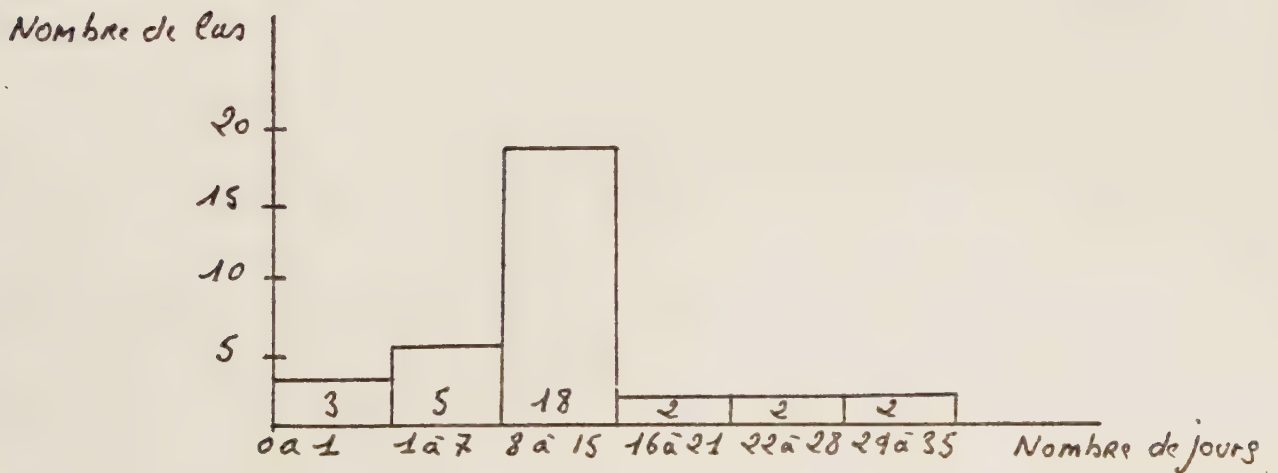
Dans les cas n°26 et 29 cette diathèse est suspectée du fait de l'existence de plusieurs poussées antérieures.



GRAMME N°1



GRAMME N°2



GRAMME N°3

DELAI ENTRE LA VACCINATION ET L'APPARITION DU PURPURA

Dans le cas n°11 la thrombopénie préexistante est certaine, affirmée par une numération plaquettaire.

Dans notre observation (cas n°65) les manifestations hémorragiques ont débuté 2 années avant la poussée purpurique apparue immédiatement après la vaccination (deux injections de TABDT précédées, peut être, d'une vaccination antivariolique).

Dans un cas enfin (n°10), l'antécédent se limite à une notion d'allergie.

Nous essayerons de préciser si une relation peut être établie entre ces antécédents et l'évolution du purpura.

III - CRITERES CLINIQUES ET PARACLINIQUES

1 - Temps de latence

Si l'on considère le délai entre l'injection vaccinale et l'apparition des manifestations hémorragiques (diagramme n°3) on constate (le délai est précisé dans 32 observations) la répartition suivante :

- Moins de 24 heures : 3 cas (n°5-6 et observation personnelle)
- Entre 1 et 7 jours : 5 cas (n°13-14-20-41-64)
- Entre 8 et 15 jours : 18 cas (n°4-10-18-19-24-27-33-36-42-43-46-47-48-50-58-59-60-61)
- Entre 16 et 21 jours : 2 cas (n°11 et 28)
- Entre 22 et 28 jours : 2 cas (n°56 et 57)
- Entre 29 et 35 jours : 2 cas (n°34 et 45).

Le délai moyen d'apparition du purpura après la vaccination est de 12 jours.

Le type de vaccination ne semble pas avoir d'influence sur la durée du temps de latence.

Dans notre observation les manifestations hémorragiques sont apparues quelques heures après la deuxième injection de TABDT.

2 - Manifestations cliniques

Tous les cas décrits sont des purpuras associant pétéchies et échy-moses.

L'apparition soudaine de ces manifestations hémorragiques cutanées constitue, dans la plupart des cas le mode de début clinique de la maladie. Ces manifestations peuvent cependant s'associer initialement ou même succéder à des hémorragies muqueuses :

- Epistaxis : 6 cas (n°1-4-24-27-34-43)
- Gingivorragies ou hémorragies de la muqueuse buccale : 5 cas (n°10-24-42-43-46)
- Hémorragies intestinales ou rectorragies : 3 cas (n°6-34-61).
- Hématurie : 2 cas (n°4-46)
- Metrorragie : 1 cas (n°34)

Dans notre observation le purpura s'est manifesté, initialement, quelques heures après la vaccination, par l'apparition d'hématomes sur les deux bras.

Diverses manifestations hémorragiques s'associent dans plusieurs cas aux hémorragies cutanées au cours de l'évolution du purpura. Cette notion de l'existence ou non de signes hémorragiques associés aux hémorragies cutanées est précisée dans 38 observations. On distingue :

- Des épistaxis : 7 cas (n°1-4-5-17-34-43-65)
- Des gingivorragies ou des hémorragies de la muqueuse buccale : 8 cas (n°4-5-10-18-24-42-43-47)
- Des hémorragies conjonctivales : 3 cas (n°4-24-47)
- Des hématuries : 3 cas (n°4 - 5 - 65)
- Des hémorragies intestinales : 1 cas (n°13)
- Des métrorragies : 1 cas (n°17)

Dans notre observation, les signes hémorragiques associés, en cours d'évolution, aux hémorragies cutanées sont représentés par plusieurs épistaxis, une hématurie et une petite hémorragie sus papillaire de l'oeil gauche.

Un Fébricule ou une fièvre peut précéder et/ou peut accompagner

l'apparition du purpura. Ceci n'est noté (13 cas) qu'après vaccination par vaccin vivant :

- Antipolio SABIN : 1 cas (n°18)
- Antivariolique : 7 cas (n°34-36-43-45-46-47-48)
- Antirougeoleuse : 4 cas (n°58-59-60-61).

On peut remarquer que dans 4 cas (n°34-36-45-46) de purpura thrombopénique apparu après vaccination antivariolique, la réaction locale (phénomène inflammatoire autour de la scarification) a été particulièrement intense.

Sur 34 cas décrits de façon suffisamment détaillée on retient :

- L'existence d'une splénomégalie dans 3 cas de purpura thrombopénique après vaccination antivariolique (n°36-45-47). Dans ces 3 cas la splénomégalie s'associe à une hépatomégalie.
- L'existence d'une hépatomégalie sans splénomégalie dans 2 cas de purpura thrombopénique également secondaire à une vaccination antivariolique (cas n°42-46).
- L'existence d'une micropolyadénopathie dans 3 cas (n°19-48-61).

Dans notre observation, le Malade n'a présenté ni hépato ni splénomégalie.

Une fragilité vasculaire est mise en évidence de façon presque constante (12 cas sur 13).

3 - Manifestations paracliniques

* LE DEGRE DE LA THROMBOPENIE est très variable. Le nombre des plaquettes est précisé dans 36 observations. Il est inférieur à 50000 par mm³ dans 25 observations (cas n°3-4-5-6-8-10-13-15-17-34-41-42-43-45-46-47-48-52-58-60-61-62-63-64-65).

Dans notre observation le nombre des plaquettes s'est maintenu inférieur à 30000 par mm³ pendant la plus grande partie de l'évolution.

* Une ANEMIE est fréquemment associée à la thrombopénie. Son importance semble dépendre de l'intensité des manifestations hémorragiques.

Dans notre observation le nombre des globules rouges le plus bas est de 2,4 millions par mm³ (hématocrite 25%).

Dans 2 cas (n°20 et 52) une Anémie HEMOLYTIQUE s'associe à lathrombopénie.

* Le nombre des leucocytes et la formule leucocytaire sont le plus souvent normaux.

Dans notre observation, l'hyperleucocytose peut être liée à la corticothérapie.

* Le TEMPS de SAIGNEMENT et le TEMPS de RETRACTION DU CAILLOT sont constamment allongés.

* La COAGULATION proprement dite est généralement normale ou peu modifiée (légère hypocoagulabilité).

* La recherche d'une FIBRINOLYSE est entreprise dans 4 cas (n°6-18-19 et observation personnelle : cas n°65). Elle est négative.

* Un MYELOGRAMME est pratiqué dans 18 cas :

- on constate une HYPERMEGACARYOCYTOSE dans 16 cas (n°4-5-6-13-14-15-17-18-19-34-42-58-59-60-61-65).

- dans 2 cas (n°46 et 47) il existe, au contraire, une diminution du nombre des mégacaryocytes.

- dans 8 cas (n°4-5-15-17-18-34-42-65) l'hypercellularité est constituée par des cellules jeunes alors que dans le cas n°14 elle est représentée par une grande proportion de cellules sénescents.

- dans 11 cas (n°4-5-6-13-14-18-34-42-58-59-65) l'hypermégacaryocytose s'associe à une diminution ou à l'absence des images de formation plaquettaire.

- dans le cas n°34 les mégacaryocytes présentent des altérations nucléaires.

- dans les cas n°5 et 6 s'associe aux modifications de la lignée mégacaryocytaire une érythroblastopénie.

- dans notre observation (cas n°65) sur 4 myélogrammes pratiqués, trois permettent de constater une moelle riche avec de très nombreux mégacaryocytes plutôt petits et immatures, sans images de plaquetto-genèse, alors que sur le quatrième il existe une moelle avec forte éosinophilie sans anomalies notables des mégacaryocytes.

Une RECHERCHE D'ANTICORPS ANTIPLAQUETTES est entreprise dans 11 cas (n°5-6-13-16-17-18-19-38-47-59-65). Elle donne des résultats positifs dans 5 cas (n°5-18-19-17-65). Les méthodes de détection utilisées dans ces cas sont :

- * le test de Coombs : 3 cas (n°17-18-19)
- * la réaction de fixation du complément : 1 cas (observation personnelle)
- * un test de thromboagglutination mettant en présence le sérum malade, des plaquettes témoins et le vaccin (Laboratoire du Centre de transfusions de Lyon-Pr.REVOL) : cas n°5 (Pr.BERNHEIM).

IV - CRITERES EVOLUTIFS

L'évolution est décrite dans 40 cas que l'on peut repartir en quatre groupes.

1 - Deux cas d'évolution mortelle

* Cas n°28 : enfant décédé 9 jours après l'apparition du purpura. La cause exacte de la mort n'est pas précisée.

* Cas n°34 : femme de 28 ans décédée au début d'une deuxième poussée hémorragique survenue brutalement, en période menstruelle, un mois environ après la disparition des manifestations purpuriques de la poussée qui a fait suite à la vaccination (primovaccination antivariolique). La mort est survenue dans les suites immédiate d'une splénectomie effectuée en urgence pour tenter de traiter un syndrome hémorragique intense lié à l'absence presque complète de plaquettes dans le sang de la Malade. Etant données les antécédents (manifestations hémorragiques 4 ans avant la poussée purpurique post vaccinale), Ce cas peut être considéré comme un purpura thrombopénique idiopathique chronique.

2 - Vingt et un cas de purpuras thrombopéniques aigus

Ces cas se caractérisent par une évolution vers la guérison en moins de 3 mois.

Dans ce groupe, on compte :

* Vingt enfants (cas n°7-13-14-15-20-24-27-36-45-46-47-48-49-52-53-58-59-60-61)

* un adulte jeune, de 19 ans (cas n°43).

Ces Malades ne présentent aucun antécédent sauf dans le cas n°14 où il existe une notion d'antécédents hémorragiques, d'ailleurs peu précise.

3 - Six cas difficiles à classer

Nous distinguons dans ce groupe 2 catégories de Malades.

* 3 cas probablement AIGUS :

- cas n°3 (chiffre des plaquettes à 180000 par mm3 au 4ème mois)

- cas n°19 (sortie au 6ème jour)
 - cas n°64 (plaquettes à 113000 par mm3 après 1 mois $\frac{1}{2}$ d'évolution)

* 3 cas probablement CHRONIQUES :

- cas n°18, considéré comme guéri après 4 mois d'évolution. Dans ce cas le purpura a évolué en 2 poussées séparées par une période de 1 mois au cours de laquelle les manifestations cliniques ont disparu. L'évolution après la fin de la 2ème poussée n'est pas précisée.

- cas n°10, avec une première poussée hémorragique ayant duré 6 semaines et la réapparition de manifestations purpuriques après 2 mois de silence clinique. 5 mois après la vaccination, la thrombopénie (120000 plaquettes par mm3) semble en voie de régression.

- cas n°1 : persistance d'une fragilité vasculaire après 4 mois d'évolution.

4 - Onze cas de purpuras thrombopéniques chroniques

Nous distinguons dans ce groupe 3 catégories de Malades.

* 4 cas pour lesquels la guérison a été acquise rapidement après splénectomie : 2 enfants (cas n°5 et 6) et 2 adultes (cas n°17 et 42). Dans ces cas :

- l'évolution est caractérisée par une succession de plusieurs poussées purpuriques dont la réapparition semble influencée par l'arrêt de la corticothérapie.

- la corticothérapie a amélioré le syndrome hémorragique mais sans normalisation du chiffre des plaquettes.

- aucun antécédent ne permet de prévoir l'évolution chronique, sauf dans le cas n°17 où la première administration de vaccin a été suivie de l'apparition d'un hématome au point d'injection.

* - 3 cas de guérison après une évolution de plus de 6 mois : 2 enfants (cas n°33 et 50) et 1 adulte (cas n°4).

* 4 cas caractérisés par l'apparition du purpura post vaccinal alors qu'il existe une notion de diathèse hémorragique préexistante.

- deux de ces cas concernent des enfants : cas n°29 et cas n°11 (dans ce dernier cas le purpura s'est manifesté dès l'âge de 5 mois, son caractère thrombopénique est certain, la poussée post vaccinale est brève).

- deux concernent des adultes : cas n°26 et cas n°65 (observation personnelle).

Dans notre observation (cas n°65), le purpura s'est manifesté à l'âge de 18 ans. La vaccination, pratiquée 2 ans après le début des manifestations hémorragiques, s'est accompagnée d'une aggravation de la symptomatologie, jusque là discrète. La thrombopénie persiste 7 ans après la vaccination (39000 plaquettes par mm3) malgré l'ablation de la rate.

5 - Evolution des purpuras thrombopéniques post vaccinaux

L'étude des caractères évolutifs des cas rapportés (cette étude porte sur 39 cas, le cas n°28 n'étant pas pris en considération) nous permet de distinguer :

* des purpuras thrombopéniques aigus dont la fréquence peut être évaluée à 61,5% des cas de purpuras thrombopéniques observés après vaccination, qui intéressent presque exclusivement l'enfant, sans antécédents hémorragiques et qui évoluent vers la guérison en moins de 3 mois, avec ou sans corticothérapie.

* des purpuras thrombopéniques chroniques dont la fréquence peut être évaluée à 38,5% des cas de purpuras thrombopéniques observés après vaccination, qui touchent l'enfant (9/15 des cas) et l'adulte (6/15 des cas) et qui se caractérisent, dans 1/3 des cas, par l'existence d'une diathèse hémorragique préexistante, réactivée et/ou aggravée par la vaccination. Dans cette forme chronique, la splénectomie (pratiquée dans 6/15 des cas) est suivie d'une guérison rapide dans 2/3 des cas. Si l'on exclue le cas n°34 (splénectomie entreprise dans des conditions dramatiques), on peut évaluer à 1/6 (observation personnelle) le taux d'échec de ce traitement.

V - CONCLUSION

Nous avons rapporté 60 cas de purpuras thrombopéniques apparues dans les suites d'une vaccination. Il s'agit donc d'une complication post vaccinale rare.

Il s'agit aussi d'une complication post vaccinale PRECOCE : le purpura apparaît, en moyenne, 12 jours après la vaccination.

Le purpura thrombopénique post vaccinal survient le plus souvent chez l'ENFANT et plus fréquemment chez le GARCON.

Il peut s'observer après TOUTES les vaccinations. Il semble survenir de façon plus fréquente après les vaccinations par vaccins vivants et plus particulièrement après vaccination antivariolique. Il faut cependant noter que parmi les cas de purpuras rapportés, secondaires à une vaccination antivariolique, plusieurs d'entre eux ont été décrits à une époque où cette vaccination était seule pratiquée. Nous soulignons la rareté des purpuras thrombopéniques décrits après TAB.

Dans une proportion non négligeable de cas, après vaccination antivariolique surtout, le purpura thrombopénique survient alors que la vaccination a donné lieu à une réaction générale (hyperthermie) et locale (inflammatoire).

Des hémorragies cutanées, d'apparition spontanée, constituent le mode de début le plus fréquent. Le début peut aussi être marqué par différents types d'hémorragies muqueuses, les plus fréquentes étant les épistaxis et les hémorragies de la muqueuse buccale.

Ces hémorragies muqueuses (épistaxis, hémorragies intrabuccales, hémorragies conjonctivales, hémorragies intestinales, hématuries, hémorragies génitales) s'associent très souvent aux hémorragies cutanées au cours de l'évolution du purpura. Les hémorragies rétiniennes ou cérébro-méningées sont exceptionnelles.

L'existence d'une splénomégalie et/ou d'une hépatomégalie est une éventualité rare. Elle coïncide avec une réaction générale (hyperthermie).

Dans la plupart des cas la thrombopénie est intense au début. Cette thrombopénie est isolée. Assez souvent, cependant, une anémie hypochrome, proportionnelle à l'intensité des saignements, peut lui être associée. Dans 2 cas sur 60 la thrombopénie s'accompagne d'une anémie hémolytique.

L'allongement du temps de saignement et de rétraction du caillot est CONSTANT.

Le MYELOGRAMME se caractérise par une hypermégacaryocytose avec prédominance des cellules jeunes et par une proportion anormalement faible de formes plaquetto-gènes.

L'allure du purpura est généralement bénigne quoique l'intensité du syndrome hémorragique puisse, au début de la poussée purpurique, mettre le pronostic vital en jeu. L'EVOLUTION dure moins de 3 mois et il est difficile de dire dans quelle mesure la corticothérapie accélère la guérison. Cette évolution n'est retrouvée que dans 3/5 des purpuras thrombopéniques post vaccinaux.

Dans 2 cas sur 5 le purpura se prolonge plus de 3 mois.

Cette éventualité concerne aussi bien les adultes que les enfants.

Elle semble pouvoir être prévue dans 1/3 des cas environ où existe une notion de diathèse hémorragique plus ou moins ancienne et plus ou moins bruyante, ou de manifestations hémorragiques discrètes (petit hématome autour du point d'injection) ayant fait suite à une vaccination antérieure.

L'évolution est alors généralement constituée de plusieurs poussées purpuriques séparées par des périodes de latence clinique avec, dans certains cas, normalisation du nombre des plaquettes. La réapparition d'une poussée peut être spontanée ou conditionnée par l'interruption de la corticothérapie. Ce traitement peut participer à l'amélioration du syndrome hémorragique. Son influence sur la thrombopénie post vaccinale, dans sa forme chronique, semble très inconstante.

La guérison est possible après plusieurs poussées, mais dans ce cas un recul suffisant (au moins 1 an) est nécessaire pour juger de sa solidité.

Dans d'autres cas la guérison est induite par la SPLENECTOMIE, pratiquée généralement après plus de 6 mois d'évolution, l'inefficacité du traitement hormonal ayant été établie. L'efficacité de la splénectomie est rapide et la remontée du nombre des plaquettes est précoce et intense.

L'échec de la splénectomie est constaté dans 1 cas sur 5. Il semble, alors, exister une corrélation entre cet échec et l'existence d'une thrombopénie idiopathique antérieure. Aucun antécédent hémorragique n'est décrit dans les cas de purpuras thrombopéniques post vaccinaux chroniques ayant réagi à la splénectomie.

Il semble donc qu'il faille distinguer parmi les thrombopénies post vaccinales chroniques :

* celles qui sont réellement secondaires à la vaccination et qui surviennent chez des sujets sans antécédents hémorragiques. Elles ne se distinguent des thrombopénies post vaccinales aiguës que par leur évolution prolongée et la distinction entre les deux formes, au début de la poussée, n'est pas possible. Cette forme chronique peut guérir spontanément ou après corticothérapie. La splénectomie semble toujours efficace.

* celles qui sont révélées par la vaccination et qui sont mises en évidence chez des sujets présentant un passé plus ou moins long de troubles hémorragiques. Dans ces cas il semble qu'il faille redouter la survenue, après une vaccination, d'une poussée purpurique prolongée et rebelle aux différents traitements, splénectomie comprise. On peut considérer dans ces cas que la vaccination est un facteur aggravant ou, du moins, susceptible d'aggraver une thrombopénie idiopathique jusque là peu bruyante.

Il est difficile d'établir une relation entre le type évolutif du purpura post vaccinal et les résultats des recherches d'anticorps antiplaquettes celles ci n'ayant été pratiquées que dans 11 cas et avec des méthodes peu spécifiques. Ces résultats, positifs dans 5 cas, offrent matière à discussion.

Deuxième partie

PURPURAS THROMBOPENIQUES POST VACCINAUX ET POST VIRAUX

I - INTRODUCTION

Une soixantaine de cas de purpuras thrombopéniques post vaccinaux ont été décrits dans la littérature. Nous avons rassemblé ces cas, rapportés de façon isolée, et tenté d'en décrire les caractères principaux.

Une seule étude synthétique, à notre connaissance, a été consacrée à ce type de purpura thrombopénique : BACH.C. (7) a entrepris, dans sa thèse, une analyse portant sur quatre cas de purpuras thrombopéniques observés après vaccination antirougeoleuse. Notre étude peut donc contribuer à compléter la définition des purpuras thrombopéniques post vaccinaux.

Certaines vaccinations consistent en l'inoculation d'une suspension de virus vivants. Elles peuvent être à l'origine de manifestations qui se rapprochent de celles de la maladie virale naturelle.

Par ailleurs, plusieurs maladies virales peuvent se compliquer d'un purpura thrombopénique. Ces thrombopénies ont fait l'objet d'un assez grand nombre d'études qui ont permis d'assez bien les caractériser.

Aussi pensons nous qu'il peut être intéressant, pour compléter la caractérisation des purpuras thrombopéniques post vaccinaux, de comparer les caractères que nous venons de décrire avec ceux définis pour les purpuras thrombopéniques post viraux.

Pour cela nous nous proposons de reprendre brièvement neuf études représentatives, portant sur des séries suffisamment importantes de thrombopénies post virales. Ces études regroupent une grande partie des cas de thrombopénie post virale de la littérature.

ETUDE DE LUSHER
ET ZUELZER (102)

Cette étude porte sur 122 cas de purpuras thrombopéniques post viraux observés chez des enfants de moins de 12 ans.

L'incidence est identique entre les deux sexes.

Le type d'infection en cause est précisé dans 32 cas (15 rubéoles-13 rougeoles-4 varicelles). Dans les autres cas la nature virale de l'infection est suggérée par la clinique (épisode fébrile avec manifestations rhinopharyngées, angine, pneumopathie, gastro entérite, rash fugace).

Le délai entre les premiers signes infectieux et l'apparition, soudaine, des manifestations hémorragiques est compris entre 3 jours et 3 semaines.

Ces manifestations sont représentées le plus souvent par un purpura isolé qui peut cependant s'associer à des épistaxis ou à une hématurie.

La thrombopénie est toujours très marquée au début (nombre de plaquettes inférieur à 20000 par mm³).

Il existe une hypermégacaryocytose sur tous les myclogrammes pratiqués.

Les formes aiguës sont nettement plus fréquentes. Elles se caractérisent par une évolution vers la guérison spontanée ou après corticothérapie après une seule poussée purpurique ne dépassant pas une semaine et avec un retour à la normale du nombre des plaquettes en 3 jours à 6 mois. La durée moyenne d'évolution est de 4 semaines.

Les formes chroniques, dans cette étude, sont exceptionnelles. Les Auteurs en comptent 3 cas seulement, indistinguables, au début, des formes aiguës. Elles se caractérisent par une succession de plusieurs poussées purpuriques.

Aucune corrélation n'est mise en évidence entre la forme évolutive et le résultat des recherches immunologiques.

ETUDE DE BENTEGEAT (14)
ET NOUAÏLLE-DEGORGE (126)

Cette étude porte sur 22 cas de thrombopénies observées chez des enfants de 2 à 11 ans dont 11 filles et 11 garçons.

Ces enfants ont présenté quelques heures à 25 jours (délai moyen : 15 jours) avant l'apparition du purpura un antécédent infectieux, de type viral, dont la nature est précisée dans 15 cas (3 rubéoles-2 rougeoles-3 varicelles-1 herpes-4 adénoviroses-1 grippe B- 1 oreillon).

Au purpura, fait de pétéchies et d'écchymoses, s'associe des épistaxis (4 cas), un maelena (3 cas), des gingivorragies (5 cas) ou une hématurie (2 cas).

Le nombre des plaquettes est inférieur à 80000 par mm³ dans tous les cas.

Sur le myclogramme, effectué dans 12 cas, il existe une hypermégacaryocytose dans 10 cas et un taux de mégacaryocytes à formation plaquettaire inférieur à 15% dans 11 cas.

Un test de consommation de l'antiglobuline non gamma , pratiqué dans 12 cas, est positif dans 8 cas.

Dans tous les cas la guérison est acquise en mois de 4 mois, avec ou sans corticothérapie. Un recul de 2 ans permet d'affirmer cette guérison (pas de rechute) dans 16 cas.

ETUDE DE FERGUSON (54)

Cette étude porte sur 19 cas de purpuras thrombopéniques observés après RUBEOLE chez 15 enfants de 2 ans à 12 ans dont 12 filles et 3 garçons et chez 4 hommes de 18 à 28 ans.

Aucun Malade ne présente d'antécédents hémorragiques.

Le délai entre le début de l'éruption rubéolique et l'apparition des signes hémorragiques est compris entre quelques heures et 11 jours. 3 jours en moyenne.

Dans presque tous les cas le début du syndrome hémorragique est marqué par une épistaxis. Celle ci est rapidement suivie de l'apparition des hémorragies cutanées. Une hématurie est notée dans 3 cas.

La rate est palpable dans 3 cas.

Le nombre des plaquettes est inférieur à 40000 par mm³ dans 16 cas.

L'évolution se fait vers la guérison après une seule poussée purpurique dans la plupart des cas, avec disparition du purpura en moins de 1 mois et normalisation du nombre des plaquettes en moins de 6 semaines.

Dans 1 cas le Malade meurt au 6ème jour d'une hémorragie cérébroméningée.

Dans 1 cas seulement, concernant une fille de 2 ans, l'évolution s'avère chronique avec persistance de la thrombopénie après 7 mois.

ETUDE D'ELIACHAR (50)

Cette étude porte sur 21 cas de purpuras thrombopéniques observés après RUBEOLE chez des enfants de 6 mois à 13 ans

dont 11 garçons et 10 filles.

Aucun d'entre eux ne présente d'antécédents hémorragiques.

Le délai entre le début de l'éruption et l'apparition du purpura est compris entre 2 et 12 jours.

Les hémorragies cutanées sont constantes. Elles s'associent à des épistaxis (12 cas), des gingivorragies (12 cas), des hémorragies intestinales (5 cas) et/ou une hématurie (1 cas).

La thrombopénie est importante (nombre de plaquettes inférieur à 30000 par mm³) dans tous les cas. Elle s'accompagne d'une anémie dans 6 cas.

Le myclogramme, effectué chez 15 Malades, montre une hyperplasie mégacaryocytaire dans 10 cas, avec prédominance des formes jeunes (mégacaryoblastes et promégacaryocytes) et diminution du taux des mégacaryocytes à formation plaquettaire. Les deux autres lignées sont normales.

La recherche d'anticorps antiplaquettes est négative dans les 8 cas où elle a été effectuée.

Dans 17 cas, la guérison est rapide avec disparition des signes hémorragiques en 2 à 38 jours et retour à la normale du nombre des plaquettes en 8 à 90 jours.

Forme chronique dans 4 cas, avec une évolution faite d'une succession de poussées purpuriques et de périodes de silence clinique mais sans normalisation du nombre des plaquettes.

ETUDE DE HUDSON (82)

Cette étude porte sur 22 cas de purpuras thrombopéniques observés après ROUGEOLE chez des enfants de 3 mois à 17 ans.

L'incidence est identique entre les 2 sexes.

Le délai d'apparition du purpura par rapport au début de l'éruption est compris entre 2 et 14 Jours.

Les hémorragies cutanées sont constantes et elles s'associent dans la plupart des cas à des épistaxis et/ou à des hémorragies digestives et/ou à une hématurie.

Splénomégalie dans 4 cas.

Le nombre des plaquettes, précisé dans 12 cas, est inférieur à 80000 par mm³.

Dans 5 cas l'évolution est mortelle en 2 à 11 jours.

Dans les autres cas l'évolution vers la guérison est rapide avec une durée de la poussée purpurique comprise entre 3 et 14 jours et un

retour à la normale du nombre des plaquettes en moins de 40 jours.

ETUDE DE BEYER (21)

Cette étude porte sur 15 cas de purpuras thrombopéniques observés après VARICELLE chez 15 enfants de 19 mois à 11 ans, dont 8 garçons et 5 filles, et chez 2 adultes.

Aucun Malade ne présente d'antécédents hémorragiques.

Le purpura apparait 2 à 21 jours après le début de l'éruption de varicelle.

Les manifestations hémorragiques semblent d'autant plus intenses que leur apparition est plus précoce.

Les hémorragies cutanées s'associent dans 6 cas à des épistaxis et/ou des gingivorragies et/ou des hémorragies intestinales et/ou une hématurie.

Le nombre des plaquettes est inférieur à 50000 par mm³ dans tous les cas.

La guérison est constante, en moins de 4 mois.

ETUDE GRAHAM (67)

Cette étude porte sur 9 cas de purpuras thrombopéniques observés après OREILLONS chez 3 enfants de 3 à 11 ans, dont 2 filles et 1 garçon, et chez 6 adultes, dont 3 hommes et 3 femmes.

Le purpura apparait 2 à 10 jours après le début clinique de l'infection virale.

Aux hémorragies cutanées s'associent des épistaxis (3 cas), des gingivorragies (1 cas) ou des hémorragies génitales (1 cas).

Le nombre des plaquettes est inférieur à 25000 par mm³.

Le purpura thrombopénique guérit en moins de 1 mois dans 6 cas et en 3 mois dans 1 cas.

La thrombopénie persiste plus de 1 an chez deux adultes. L'influence de la spénectomie, effectuée dans ces deux cas, n'est pas précisée.

ETUDE DE KRISHNAMURPHY (96) ET DE CLARKE ET DAVIS (30)

Cette étude porte sur un ensemble de 60 cas de purpuras thrombopéniques observés au cours de la MONONUCLEOSE INFECTIEUSE chez

des sujets de 7 à 30 ans, les hommes étant plus nombreux que les femmes.

L'apparition du purpura est précoce.

Aux hémorragies cutanées s'associent, selon les cas, des épistaxis, des gingivorragies ou une hématurie.

Une splénomégalie est fréquemment notée.

Sur le myclogramme l'hyperplasie mégacaryocytaire est inconstante mais la diminution du taux des mégacaryocytes à formation plaquettaire est très fréquente.

Dans la plupart des cas l'évolution vers la guérison est rapide (96 - KRISHNAMURPHY) : disparition des phénomènes hémorragiques en moins de 3 semaines et retour à la normale des plaquettes en 2 semaines à 2 mois.

De nombreux Malades, cependant, n'ont pas été suivis suffisamment longtemps pour qu'une forme chronique puisse être totalement exclue (CLARKE et DAVIS - 30).

2 cas ont eu une évolution mortelle, dans un cas par rupture de rate et dans l'autre par hémorragie cérébroméningée.

Les Auteurs comptent 5 formes chroniques dont deux concernent des Malades porteurs d'une purpura thrombopénique préexistant (DAMASHEK -35 - GOLDENBURG - 65).

Troisième partie

CONCLUSION

Nous nous référons à neuf études portant sur un ensemble d'environ 300 cas de purpuras thrombopéniques post viraux.

Les maladies virales en cause semblent être essentiellement la Rubéole, la Rougeole, la Varicelle, les Oreillons et la Mononucléose infectieuse. Mais d'autres infections virales sont sans doute impliquées, sans être identifiées, leur diagnostic étant plus difficile du fait de la non spécificité du tableau clinique.

Les caractères des purpuras thrombopéniques sont plus ou moins complètement décrits selon les études et les données qu'elles nous fournissent nous permettent de retenir un certain nombre d'éléments :

- * les purpuras thrombopéniques post viraux surviennent essentiellement chez l'enfant. Mais c'est aussi chez l'Enfant que l'incidence d'infections telles que la Rubéole, la Rougeole ou la Varicelle est la plus grande. Si l'on considère la mononucléose infectieuse, contractée le plus souvent au cours de la deuxième ou de la troisième décennie, la proportion d'adultes atteints de purpura thrombopénique est plus grande.

- * chez l'Enfant la fréquence des purpuras thrombopéniques post viraux est sensiblement égale dans les deux sexes

alors que chez l'Adulte l'homme semble plus souvent concerné que la femme.

* l'apparition du purpura se situe 15 jours en moyenne après le début clinique de la maladie virale.

* une notion d'antécédents hémorragiques est rarement retenue. Dans les deux cas pour lesquels cette notion est affirmée (CLARKE et DAVIS - 30) le purpura thrombopénique est de type chronique.

* au purpura proprement dit s'associe fréquemment d'autres hémorragies : épistaxis et gingivorragies surtout, hémorragies digestives, hématurie, métrorragies, plus rarement.

* l'existence d'une splénomégalie ou d'une hépatomégalie semble exceptionnelle.

* la thrombopénie est toujours marquée et dans la plupart des cas le nombre des plaquettes est inférieur à 50000 par mm³.

* sur le myclogramme une hypermégacaryocytose est très fréquemment notée. Elle consiste en une augmentation de la proportion des cellules jeunes et en une réduction nette du taux des mégacaryocytes à formation plaquettaire.

* la forme aiguë avec disparition en moins de 1 mois des signes hémorragiques et normalisation en moins de 3 mois du nombre des plaquettes est la forme de loin la plus fréquente. Cette fréquence, si l'on exclue les cas mortels, est de l'ordre de 94%.

* les purpuras thrombopéniques post viraux chroniques sont rares. Ils représentent seulement 6% de tous les purpuras thrombopéniques post viraux répertoriés dans les neuf études auxquelles nous nous sommes référés. Leur évolution consiste en une alternance de poussées purpuriques et de silence clinique ou bien en une amélioration stable des signes hémorragiques mais, dans tous les cas, sans normalisation du nombre des plaquettes et ceci plus de 6 mois après le début du purpura. Cette forme concerne aussi bien les enfants que les adultes. Compte tenu des deux cas de purpura chronique observés chez des Malades présentant des antécédents hémorragiques (CLARKE et DAVIS-30) on peut se demander si la maladie virale n'est pas un facteur aggravant d'une thrombopénie préexistante (GOLDENBURG - 35).

* on compte 8 formes mortelles, le décès étant le fait, en général, d'une hémorragie cérébro-méningée.

A partir de ces données, nous pouvons admettre l'existence d'une analogie entre les caractères des purpuras thrombopéniques post viraux et ceux des purpuras thrombopéniques post vaccinaux.

IV

LES VACCINATIONS ;
PLACE DU PURPURA THROMBOPENIQUE
PARMI LES COMPLICATIONS
POST VACCINALES

LES VACCINATION.

PLACE DU PURPURA THROMBOPENIQUE

PARMI LES COMPLICATIONS POST VACCINALES

Avant d'aborder l'aspect hématologique de la question, et d'étudier les purpuras thrombopéniques, complication éventuelle des vaccinations, il convient de faire un rappel sur les vaccinations, et sur leurs principales complications afin de mieux situer le purpura thrombopénique parmi celles-ci.

I - LES VACCINATIONS : RAPPELS

1 - HISTORIQUE

Les premières vaccinations ont marqué le début de l'histoire de l'IMMUNOLOGIE.

MOLLARET et LE MINOR (116) retracent l'histoire des vaccinations. Celle ci commence à la fin du XVIIIème siècle, en 1798, avec "les Recherches sur les causes et les effets de la variole vaccinale" de JENNER et l'utilisation de la lymphé vaccinale, premier vaccin vivant, spontanément atténué.

A partir de 1879 PASTEUR introduit les premiers vaccins vivants artificiellement atténués : vaccin contre le charbon, vaccin contre la rage.

En 1896 WRIGHT expérimente chez l'homme le premier vaccin tué : vaccin contre la typhoïde.

En 1915 WIDAL suggère l'emploi d'une vaccination triple, le TAB.

En 1936, le DTTAB, première vaccination mixte est appliquée à l'armée française, puis étendu en 1940 à la population civile.

Les travaux de LESLIE et GARDNER ont permis la mise au point d'un vaccin efficace contre la coqueluche (1931).

L'année 1924 est marquée par la découverte par RAMON des anatoxines antidiphtérique et antitétanique et par les "essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse" entrepris par CALMETTE, GUERIN et WEILL-HALLE.

Dès 1934 le vaccin vivant contre la fièvre jaune mis au point par LAIGRET donne de bons résultats.

Ce n'est qu'en 1951 qu'est introduite la prophylaxie vaccinale contre la poliomyélite (ENDERS-WELLER-ROBBINS).

En 1955 SALK publie les premiers résultats obtenus avec son vaccin formolé.

Apparition en 1956 du vaccin inactivé de LEPINE.

Le vaccin vivant atténué est expérimenté dès 1950 (KOPROWSKI-SABIN-COX). Le vaccin de type SABIN prend son essor à partir de 1959. Il est disponible en FRANCE en 1965.

La culture du virus de la rougeole a permis l'utilisation de vaccins vivants d'abord atténués (EDMONSTON B) puis suratténués (SCHWARTZ-BECKENHAM-MELOVANOVIC).

Le virus de la rubeole est isolé en 1962. L'utilisation du vaccin inactivé est un échec et en 1966 PARKMAN et MAYER proposent l'utilisation d'une souche de virus atténué.

2 - DEFINITION

La vaccination peut être définie comme une IMMUNISATION INDUITE, ACTIVE (BACH-8 - BERTHAUX-19). Elle consiste en une sollicitation du système immunitaire d'un individu par un antigène approprié. L'introduction parentérale ou orale d'antigènes convenablement choisis confère à un sujet réceptif un état d'immunité spécifique. C'est une méthode essentiellement PREVENTIVE qui s'adresse à un sujet SAIN (MOLLARET (116)). L'immunité obtenue par vaccination est ENDOGENE, RETARDEE et DURABLE.

La sollicitation du système immunitaire se manifeste par une production d'anticorps dont la cinétique permet de distinguer (BACH-8 BERTHAUX-19) :

* une réponse primaire caractérisée par l'existence, après l'injection de l'antigène, d'une phase de latence de 24 heures à 2 semaines suivie de l'apparition d'anticorps d'abord de type IgM puis de type IgG. L'ascension du taux de ces derniers est légèrement plus tardive et plus prolongée. Le taux des anticorps IgG se maintient constant pendant plusieurs semaines.

* une réponse secondaire que l'on observe quand on injecte l'antigène dans un organisme qui a déjà subi une première immunisation par cet antigène. La dose minimale immunogène est plus faible que pour la réponse primaire. L'apparition des anticorps, de type IgG, est précoce, leur taux augmente rapidement pour atteindre un plateau qui est plus élevé et plus durable qu'au cours de la réponse primaire.

Ce type de réactions s'accompagne non seulement d'une production d'anticorps circulants, mais aussi de la mise en place d'un système immunitaire sensibilisé capable de répondre immédiatement et massivement à l'introduction de l'antigène. Il s'agit d'une réaction anamnétique, faisant intervenir une mémoire immunologique spécifique portée à la fois par les lymphocytes B et T (BACH-8).

L'immunisation active induite par une vaccination est donc un processus complexe qui implique, chez un individu particulier, une sollicitation du système immunitaire dans son ensemble.

3 LES DIFFERENTS VACCINS

Les antigènes vaccinaux peuvent être répartis en 3 groupes (BERTHAUX 19 - MOLARET (116) :

* antigènes tués ou inactivés, qui ont perdu leur pouvoir de multiplication et qui ne conservent que leur pouvoir antigénique. Dans ce groupe sont compris les vaccins contre la coqueluche, la typhoïde et les paratyphoïdes A et B, le typhus, la poliomyélite (vaccin type SALK) et la grippe.

* antigènes vivants mais atténués définitivement. Ce groupe comprend les vaccins contre la variole, la fièvre jaune, la poliomyélite (vaccin type SABIN), la rougeole, la rubéole, et la tuberculose.

* anatoxines purifiées préparées à partir d'exotoxines produites par certaines espèces microbiennes (bacilles diphtérique, tétanique et botulinique).

HANNOUN (70) rappelle que de multiples recherches sont entreprises dans le domaine des vaccinations, notamment pour mettre au point un vaccin contre l'hépatite virale dont on sait actuellement qu'elle peut être causée par au moins trois virus. Une autre voie de recherche consiste à tenter de réaliser la synthèse des antigènes viraux. Par ailleurs, un vaccin antigonococcique aurait un immense intérêt et les résultats obtenus avec les vaccins purifiés, récemment mis au point, contre la méningocoque et le pneumocoque permettent d'être optimiste. Enfin la préparation de vaccins contre le paludisme, les schistosomiasés, les trypanosomiasés, les filarioses, les leishmaniosés et la lèpre commence à être envisagée.

Ces différentes vaccinations doivent être efficaces. Elles doivent être aussi d'une innocuité absolue. Or les vaccins constituent un risque par eux mêmes. C'est la raison pour laquelle on cherche à purifier le plus possible les vaccins inactivés (HANNOUN-70). Compte tenu du fait que la protection ne concerne qu'une faible partie de la particule totale, on purifie les éléments utiles et envisage un vaccin "sous unité". Avec de tels produits le pouvoir immunogène devient le problème principal et il est nécessaire de leur adjoindre des adjuvants dont l'effet est de potentialiser l'activité protectrice des vaccins en mobilisant les cellules compétentes de l'organisme récepteur (HANNOUN-70).

II - MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'ORGANISME VACCINE

L'innocuité d'un vaccin, jugée comme satisfaisante d'un point de vue statistique, n'est pas totale au niveau individuel. Tout vaccin est susceptible de déterminer des réactions secondaires ou de véritables complications. Si dans certains cas ces réactions semblent spécifiques d'un type de vaccin, elles paraissent, le plus souvent, ne pas dépendre seulement de la substance inoculée. Il faut admettre que la vaccination est toujours au traumatisme d'une considérable intensité et que la préexistence, chez un certain nombre de sujets, de conditions particulières, difficiles à définir clairement, peut induire une réponse anormale DEL CAMPO (40).

La vaccination consiste en l'inoculation d'un agent particulier dans un organisme particulier et il semble indispensable pour les vaccinations, comme pour les infections, de ne pas considérer seulement l'agent agresseur mais aussi l'organisme inoculé. Le syndrome général d'adaptation, décrit par SEYLE (152) bis, peut donc s'appliquer aux vaccinations.

Peu d'études ont été consacrées à l'analyse des modifications fonctionnelles induites par les vaccinations. Selon DEL CAMPO (40), les variations physiologiques observées après vaccination sont complexes. Par ailleurs, il est difficile de distinguer ce qui est physiologique de ce qui est pathologique.

Dans certains cas les désordres biologiques déterminés par la vaccination peuvent suffire à déséquilibrer un état pathologique jusque là compensé et latent et donner lieu à une réaction pathologique. Dans d'autre cas la diminution, induite par la vaccination, de facteurs de résistance importants (properdine par exemple) peut favoriser une surinfection, elle même source de complications.

Les données sont contradictoires quant à l'influence des vaccinations sur le nombre des plaquettes. DEL CAMPO (40) dans une étude portant sur 200 enfants vaccinés constate une augmentation importante et progressive de la thrombocytose. Au contraire, OSKI et NAIMAN (127), dans une étude portant sur 44 enfants vaccinés contre la rougeole, observent dans 86% des cas une diminution précoce, débutant trois jours après la vaccination, et discrète (la thrombopénie la plus basse est de 64000) du nombre des plaquettes. Cette thrombopénie ne s'accompagne jamais de purpura. La normalisation du nombre des plaquettes se fait en moins de un mois.

III - REACTIONS ET COMPLICATIONS POST-VACCINALES

Les différentes réactions ou complications post-vaccinales ont fait l'objet d'assez nombreuses études qui ont permis de bien connaître la plupart d'entre elles. Nous nous férerons à quelques mises au point récentes faites par BAYLOND (11 bis), DISCAMPS (44 bis), MARION (106), MONNET (118 bis) et REY (141 bis) pour rappeler les principaux incidents ou accidents pouvant faire suite à une vaccination.

Nous adoptons le plan de REY (141 bis) qui distingue

* d'une part les REACTIONS, inhérentes à certains vaccins, vivants essentiellement, qui se doivent être bénignes,

* d'autre part les COMPLICATIONS, dont certaines sont imprévisibles mais dont d'autres sont évitables lorsque l'on connaît et que l'on respecte les contre indications.

A - LES REACTIONS

1 - Manifestations infectieuses secondaires aux vaccinations par vaccin vivant :

La vaccine et le BCG déterminent une réaction locale, normale,

circonscrite au site d'inoculation, qui apparait après un certain délai (incubation) et qui peut s'accompagner de signes généraux.

Le vaccin rougeoleux détermine fréquemment, 6 à 8 jours après la vaccination, une ascension thermique, dont l'acmé se situe au 8ème - 10ème jour, accompagnée d'un malaise général et digestif (REY 141). Une éruption morbillieuse peut s'observer du 9ème au 14ème jour.

2 - Réactions précoces consécutives à l'injection de vaccin inactivé :

* Réaction locale, inflammatoire (douleur-induration-tuméfaction-rougeur), bénigne, qui cède en 24 à 48 heures.

* Réaction générale observée chez 3 à 5% des vaccinés et qui associe asthénie, anorexie, fébricule. Elle disparaît généralement en 2 à 3 jours. Un autre type de réaction générale est constitué par la maladie vaccinale telle qu'on l'observe après TAB, DTTAB ou après vaccination contre la coqueluche. Il s'agit d'un syndrome sans gravité comportant une hyperthermie, des céphalées, des myalgies et un malaise général.

B - LES INCIDENTS ET COMPLICATIONS MINEURS

1 - Réaction locale secondaire

Elle consiste en l'apparition au site d'inoculation d'un nodule, persistant pendant des semaines, qui peut, exceptionnellement, se transformer en un abcès stérile.

2 - Eruption

Des rashes morbilliformes ou scarlatiniformes s'observent parfois après vaccination par vaccin vivant, vaccin rougeoleux notamment.

Eruption d'allure urticarienne observée parfois après vaccination par vaccin inactivé.

3 - Adénite Régionale

Elle s'associe en général à une réaction locale d'inoculation (vaccine - BCG).

Le BCG peut donner lieu à une adénite collectée et fistulisée dont l'évolution peut se prolonger plusieurs mois, tout en restant bénigne.

4 - Arthralgies

Voire arthrites pseudo rhumatismales (vaccination contre la rubéole) disparaissant en principe sans séquelles.

5 - Toux coqueluchoïde

6 - Réactions anaphylactiques

Elles sont rares. Elles se produisent chez des sujets allergiques.

Il s'agit de réactions d'hypersensibilité de type immédiat. L'allergène contenu dans le vaccin peut correspondre aux protéines spécifiques des corps microbiens ou viraux, éventualité exceptionnelle, ou à certains composants du milieu de culture ou de l'excipient tels que des traces d'antibiotique ou des quantités chimiquement indosables d'ovalbumine (MANDE - 105). De ce point de vue, le vaccin polio a longtemps été l'objet de précautions particulières mais le vaccin buccal actuellement utilisé est la plupart du temps bien supporté. C'est le vaccin TAB qui reste le plus souvent impliqué.

La réaction est en général de type syndromique avec réactivation des troubles allergiques dont souffre habituellement le Malade (rhinite-asthme-eczéma).

Parfois il s'agit d'une réaction différente pouvant aller de la légère poussée d'urticaire à l'oedème de QUINKE ou même au grand choc anaphylactique, complication que l'on ne peut plus, bien sûr, considérer comme mineure.

C - LES ACCIDENTS PRECOCES ET SECONDAIRES

1 - Les chocs et accidents apparentés

* Le choc anaphylactique, dont nous venons de faire mention. Il survient très rapidement après l'inoculation. Il est exceptionnel.

* Un état de choc peut s'observer chez le NOURRISSON quelques heures après une vaccination contre la coqueluche. On peut en rapprocher les quelques rares cas de mort subite et inexpliquée décrits après cette vaccination (REY - 141 bis).

* Le grand choc vaccinal dans lequel le DTTAB est le plus souvent en cause (DISCAMPS, 44 bis- MARION, 106) consiste en la survenue rapidement après une deuxième, une troisième injection ou un rappel, d'une réaction fébrile intense avec prostration et tendance au collapsus. Ce choc peut être inclus dans le cadre du syndrome malin ou d'irritation neurovégétative décrit par REILLY (139 bis) ou du syndrome de SCHWARTZMAN, réaction d'hypersensibilité non spécifique (PEYRAMOND - 134 bis). Un purpura fait partie du tableau. Il peut être assimilé à une purpura fulminant, qu'il y ait thrombopénie ou non. Des altérations vasculaires, une coagulation intravasculaire disséminée (PEYRAMOND - 134 bis), l'action de complexes immuns, (SALMON - 148) peuvent être impliqués, de façon isolée ou, plus probablement intriquée, dans sa pathogénie.

2 - Les complications nerveuses

* Les convulsions observées après vaccination sont généralement associées à une réaction fébrile. Elles sont décrites chez le jeune enfant notamment après vaccination contre la coqueluche, la variole et la rougeole (REY 141 - KATZ 93)

* MONNET (118 bis) individualise une encéphalopathie aigue convulsivante observée après vaccination antivariolique, chez le jeune enfant, de moins de 3 ans, et qui survient en moyenne au 9ème jour après l'impact. Il s'agit d'une convulsion isolée ou d'un état de mal convulsif, apyrétique dans 25% des cas.

* La méningo encéphalite post vaccinale, stricto sensu, s'observe en règle chez le sujet de plus de 4 ans (MONNET, 118 bis). Elle est exceptionnelle : une statistique américaine (SAUTET 149) de 1963, portant sur 6239000 primovaccinations et 7775000 revaccinations en compte 9 cas dont 4 mortels. Une statistique anglaise de 1960, portant sur 5 millions de primovaccinations ou de revaccinations compte 64 cas de complications neurologiques dont 19 mortels. Une enquête nationale effectuée en 1968 aux USA trouve 3 cas d'encéphalite dont 1 mortel pour 1 million de vaccination antivariolique alors qu'une enquête auprès des praticiens de 10 états d'USA compte 12 cas d'encephalite par million de vaccinés (REY-141 bis).

La méningo encéphalite secondaire à la vaccination anti variolique survient après un temps de latence de 12 Jours, en moyenne; Son début est brutal. A la phase d'état, le tableau associe un syndrome infectieux hautement fébrile à un syndrome encéphalique fait d'un coma, de crises convulsives et, volontiers, de symptômes en foyer (MONNET 118 bis). L'évolution est grave : décès dans 25 à 35% des cas, séquelles neuropsychiques dans 25 à 35% des cas (REY, 141 bis).

La méningo encéphalite post vaccinale est une complication imprévisible. Elle survient, classiquement, après une primovaccination tardive, mais le danger moindre de la primovaccination pratiquée avant 2 ans n'est pas confirmé par plusieurs enquêtes (SAUTET-149) et MONNET (118 bis) et REY (141 bis) estiment en fait que le risque est maximum en deça de l'âge de 1 an.

La pathogénie est controversée, au même titre que celle des encéphalites survenant au cours des fièvres éruptives. A une conception immunologique qui considère l'encéphalite vaccinale comme le résultat d'une réaction de type "allergique" s'oppose une conception virale qui lie l'encéphalite à une action directe du virus sur l'encéphale (MONNET, 118 bis).

* Des cas d'encéphalopathie ont été décrits à la suite d'autres vaccinations que la vaccination antivariolique : vaccination anti amarile (souche Dakar) et antioquelucheuse (BOULARD-24, REY-141 bis).

* Des accidents paralytiques divers ont été observés après vaccinations antirabique et antipolio (vaccin oral).

3 - Les complications rénales

Une étude de BAYLON (11bis) portant sur 35 cas de néphropathie post vaccinale permet de distinguer deux types de tableau.

* Les néphropathies précoces qui comprennent :

- des néphropathies aiguës hématuriques, survenant dans les heures qui suivent une première injection (6 cas sur 10) de vaccin, dans un contexte de réaction générale intense. Les lombalgies sont constantes. La protéinurie est comprise entre 0,50 et 2g par 24 heures. Elle s'associe ou non à une hématurie. L'apparition d'oedèmes, d'une hypertension ou d'une altération de la fonction rénale est rare dans cette forme. L'évolution se fait en règle vers la guérison en quelques jours, sans séquelles (MARION-106, REY-141bis). On note cependant une tendance à la récurrence à l'occasion de nouvelles injections vaccinales.

-des néphropathies oligo anuriques qui correspondent à une insuffisance rénale aiguë secondaire à un collapsus.

* des néphropathies tardives qui surviennent après un intervalle libre de une à deux semaines, le plus souvent à la suite d'une revaccination. Le début est insidieux. Leur découverte se fait généralement à l'occasion de l'examen systématique d'urine qui précède l'injection suivante. La protéinurie est constante, supérieure à 1 g par 24 heures. Elle s'accompagne dans une proportion à peu près équivalente de cas d'une hématurie microscopique, d'un syndrome oedémateux, d'une élévation

de la pression artérielle ou d'une hyperazotémie. La persistance d'une protéinurie séquellaire est constante dans cette forme qui peut aussi évoluer vers l'installation progressive d'une insuffisance rénale chronique. Plusieurs arguments sont en faveur d'un mécanisme immunologique à l'origine de cette complication (notion de contacts antigéniques rejetés, existence d'un temps de latence entre la stimulation antigénique et l'apparition de la néphropathie) que l'on peut donc faire entrer dans le cadre des néphropathies immunologiques, particulièrement bien étudiées (BACH-8) et dont la pathogénie implique, selon les cas, des dépôts de complexes immuns ou l'action d'autoanticorps.

Ce sont essentiellement les vaccins TAB et DTTAB, plus rarement le vaccin antidiphtérique, qui sont impliqués dans la survenue de ces néphropathies.

4 - Les accidents infectieux iatrogènes

Inoculation septique accidentelle (le tétanos post vaccinal est encore observé dans certains pays tropicaux).

Hépatite virale.

Substitution accidentelle d'une souche virulente à la souche vaccinale (cas de tuberculose après BCG à Lübeck en 1930, cas de poliomyélite aux USA en 1955).

5 - Formes graves d'infection vaccinale

Elles sont exceptionnelles et peuvent être évitées car elles sont toujours associées à un terrain pathologique :

* carence immunitaire à l'origine de vaccine nécrotique, de vaccine généralisée (MONNET-118bis) ou de BCGite généralisée,

* eczéma qui, en cas de vaccination antivariolique ou de contact avec un vacciné récent contre la variole peut donner lieu à une complication redoutable, l'eczéma vaccinatum (MONNET-118bis).

D - LES COMPLICATIONS TARDIVES

Elles s'observent plusieurs mois ou plusieurs années après la vaccination.

Il peut s'agir (REY-141bis) de pneumopathies atypiques graves, de complications infectieuses dues à la persistance prolongée du virus vaccin dans l'organisme (panencéphalite subaigüe sclérosante après vaccination contre la rougeole).

Les risques oncogènes ou teratogènes des vaccins n'ont jamais été démontrés.

En nous référant à cinq études d'ensemble sur les réactions et les complications post vaccinales nous avons rappelé les principaux incidents et accidents qui peuvent faire suite à l'inoculation d'un vaccin.

Aucune de ces études ne signale la possibilité d'anomalies hématologiques post vaccinales, plaquettaires en particulier. Il n'en est pas fait mention non plus dans le compte rendu du colloque sur les vaccinations tenu à Clermond Ferrand en 1978 (170).

IV - CONCLUSIONS

La vaccination est une méthode ancienne, essentiellement PREVENTIVE, qui s'adresse à un individu SAIN.

Certains vaccins, utilisés depuis longtemps (vaccins contre la variole, la fièvre jaune, le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite, la rougeole et le BCG) ont permis de réduire de façon spectaculaire, voire de faire totalement disparaître des infections qui, jusque vers le milieu de ce siècle (poliomyélite) ont constitué un facteur de mortalité ou de morbidité énorme.

Il s'agit donc d'une méthode d'une valeur inestimable dont l'intérêt ne peut être contesté.

Des recherches particulièrement actives sont entreprises, plus que jamais, pour améliorer les vaccins utilisés jusqu'à nos jours et pour mettre au point de nouveaux vaccins contre des infections dont l'incidence, dans le monde, reste immense (paludisme, méningococcie, hépatite virale..).

La vaccination est une immunisations INDUITE, ACTIVE, qui consiste en l'inoculation d'une suspension d'antigènes de différents types dans un organisme PARTICULIER.

Les modifications physiologiques provoquées par les vaccinations sont mal précisées. Dans ce domaine comme dans celui de la pathogénie des principales complications post vaccinales, on peut s'attendre à ce que les progrès de l'immunologie permettent d'accéder à des données fondamentales.

Différentes vaccinations peuvent être à l'origine de réactions secondaires ou de véritables complications.

La plupart de ces incidents ou accidents post vaccinaux ont été décrits et sont bien connus.

Ils sont rares. On peut cependant noter que leur fréquence reste difficile à évaluer du fait de leur rareté mais aussi du fait d'un enregistrement insuffisant et que, pour comparer l'incidence des accidents aux vaccinations effectuées, il faut en outre un bon système d'enregistrement des vaccinations (REY, 141 bis).

Les accidents, même s'ils sont rares, ne sont pas admissibles et il est important, dans toute la mesure du possible, de les PREVENIR.

C'est pourquoi un certain nombre de contre-indications ont été codifiées.

NICOLAS (123 bis) énonce trois directives fondamentales qui permettent de déterminer la plupart des contre indications.

* ne pas vacciner les sujets atteints d'une affection dont le pronostic est grave ou dont le pronostic est plus grave que celui de la maladie contre laquelle on vaccine,

* ne pas vacciner les sujets porteurs de maladies au cours desquelles sont en jeu des processus qui entravent le développement de l'immunité,

* ne pas vacciner les sujets porteurs d'une affection susceptible d'être aggravée par l'acte vaccinal.

Le rôle du vaccinateur consiste à établir les indications et à déceler les contre indications. Toute vaccination doit donc, en principe, être précédée d'un interrogatoire à la recherche d'antécédents particuliers, ayant pu faire suite, notamment, à une vaccination antérieure, d'un examen clinique et, éventuellement, d'analyses biologiques systématiques (recherche d'une protéinurie) ou orientée par l'anamnèse ou par l'examen.

Hormis les cas de purpuras thrombopéniques post vaccinaux décrits de façon isolée et que nous avons tenté de rassembler il convient de remarquer que les études d'ensemble consacrées aux accidents post vaccinaux ignorent en général ce type de complication.

Nous rapportons 60 cas de purpuras thrombopéniques apparus à la suite d'une vaccination. Mais si l'on se réfère au travail de OSKI et NAIMAN (127) il est probable que l'éventualité d'une thrombopénie post vaccinale, latente, sans manifestations hémorragiques est beaucoup plus fréquente. On peut penser aussi que, compte tenu de leur évolution le plus souvent rapidement régressive, un certain nombre de purpuras thrombopéniques post vaccinaux n'ont pas été rattachés à leur cause ou n'ont pas été enregistrés.

L'influence des vaccinations sur le système hématopoïétique et sur les plaquettes en particulier, est très mal précisé et il est certain que l'analyse des réactions hématologiques éventuellement déterminées par les vaccinations peut faire l'objet d'une étude intéressante, complétant celle de OSKI et NAIMAN (127), restreinte aux thrombopénies observées après vaccination contre la rougeole. C'est ainsi que des numérations plaquettaires pourraient être pratiquées systématiquement sur plusieurs échantillons de sang de donneurs soumis à une hyperimmunisation.

Nous aimerions que cette étude ne contribue pas seulement à élargir le cadre des accidents post vaccinaux déjà décrits, mais qu'elle contribue aussi à la prévention d'une complication qui peut être grave, le purpura thrombopénique, dans la mesure où, dans certains cas elle survient chez des sujets prédisposés, présentant des antécédents hémorragiques susceptibles d'être décelés par le simple interrogatoire.

LES PURPURAS THROMBOPENIQUES
PLACE DES THROMBOPENIES
POST VACCINALES
PARMI LES DIFFERENTS TYPES
DE THROMBOPENIES

LES PURPURAS THROMBOPENIQUES :

PLACE DES THROMBOPENIES POST VACCINALES

PARMI LES DIFFERENTS TYPES DE THROMBOPENIE

I - INTRODUCTION

La diminution du nombre des plaquettes circulantes s'observe au cours de certaines affections. La thrombopénie possède alors une étiologie précise et ses mécanismes sont assez clairement définis.

Par ailleurs il existe un groupe de thrombopénies, qualifiées d'idiopathiques, dont l'étiologie est, par définition, indéterminée. Différentes techniques telles que les explorations isotopiques et un certain nombre de tests immunologiques très spécifiques, ont permis, néanmoins, de restreindre le caractère idiopathique de plusieurs types de ces thrombopénies et de fournir des données précises quant à leur pathogénie.

Nous nous proposons de situer les thrombopénies post vaccinales au sein de l'ensemble désormais bien structuré des thrombopénies.

II - LES PURPURAS THROMBOPENIQUES

Ils se définissent d'abord CLINIQUEMENT.

La thrombopénie, lorsqu'elle s'exprime, se manifeste essentiellement par un PURPURA fait d'hémorragies superficielles, cutanées et muqueuses (BERGIER-15).

Les éléments pétéchiaux, communs à tous les types de purpura, se répartissent, dans les purpura thrombopéniques, sur tout le revêtement cutané ou muqueux, de façon diffuse, sans influence de l'orthostatisme.

Les échymoses sont fréquentes, sinon constantes. Elle se localisent volontiers au niveau des zones soumises à des pressions ou à des traumatismes, ce qui reflète une fragilité vasculaire particulière objectivée par le signe du lacet (REVOL-140).

Les hémorragies muqueuses, également fréquentes, sont de type variable. Les épistaxis, les hémorragies buccales ou génitales sont des manifestations courantes qui peuvent, d'ailleurs, constituer le mode de début de la maladie. L'hématurie et les hémorragies intestinales sont plus rares. Les hématomes profonds et les hémarthroses ne s'observent pratiquement jamais (REVOL-140). L'hémorragie cérébroméningée constitue le plus grand danger de la maladie et la principale cause de mortalité (BERNARD - 16).

Les signes d'examen sont généralement peu nombreux

(BALDINI-11 - BERNARD-16 - REVOL-140). L'existence d'une splénomégalie peut être notée au cours de n'importe quel type de thrombopénie. Elle est cependant rarement observée dans les thrombopénies dites idiopathiques puisque moins de 10% d'entre elles s'accompagnent d'une grosse rate (BERNARD-16) et une splénomégalie plaide plutôt en faveur du caractère secondaire de la thrombopénie (BALDINI-11 - REVOL-140).

Les purpuras thrombopéniques se définissent aussi, et surtout, BIOLOGIQUEMENT.

On ne peut parler de purpura thrombopénique que lorsqu'il existe une diminution du nombre des plaquettes, en dessous de 150000 par mm³. (REVOL - 140).

Les plaquettes présentent, en cas de thrombopénie, des aspects morphologiques variables (BERGIER-15) :

* mégathrombocytes, cellules jeunes, hémostatiquement très actives qui prédomineraient dans les thrombopénies par hyperdestruction avec hyperproduction médullaire compensatrice, au cours desquelles le risque hémorragique serait moindre.

* microthrombocytes, cellules vieilles, hémostatiquement moins actives qui prédomineraient dans les thrombopénies par défaut de production, au cours desquelles le risque d'hémorragie serait plus important.

Différents Tests d'hémostase permettent d'évaluer indirectement le degré de la thrombopénie et l'influence de la déficience plaquettaire sur la coagulation.

La coagulation proprement dite est peu perturbée par la thrombopénie (REVOL-140). Une hypocoagulabilité peut s'observer mais elle est discrète et le test de tolérance à l'héparine est un test particulièrement sensible pour la mettre en évidence (FAVRE-GILLY-53).

Ce sont surtout l'hémostase primaire et la rétraction du caillot qui sont influencées par la thrombopénie et au cours de celle-ci l'allongement du temps de saignement et du temps de rétraction du caillot est constant. En présence d'un syndrome hémorragique la mesure du temps de saignement, examen de dépistage simple, est donc fondamentale.

La perturbation de ces tests ne dépend cependant probablement pas seulement de la diminution du nombre des plaquettes, mesuré par la numération plaquettaire, mais aussi d'une altération de leurs fonctions. C'est peut-être une des raisons pour lesquelles l'intensité du syndrome hémorragique n'est pas toujours parallèle au degré de thrombopénie. Une autre raison est invoquée par SALMON (148) qui a mis en évidence, en reprenant les études de BEDSON (12) et de ROSKHAM (146), une double pathogénie du purpura dans les thrombopénies. Il a démontré que l'apparition du purpura nécessite non seulement une diminution du nombre des plaquettes mais aussi l'existence d'altérations endothéliales, secondaires à une activation du système fibrinolytique.

Les altérations de la Numération-Formule sanguine varient en fonction de l'étiologie de la thrombopénie. Une atteinte des lignées blanche et rouge peut s'associer à la thrombopénie au cours, par exemple, des

aplasies médullaires, des différentes hémopathies malignes ou néoplasies.

Quelque soit l'étiologie de la thrombopénie il est fréquent que s'y ajoute une anémie hypochrome dont l'importance est fonction de l'intensité du syndrome hémorragique.

L'association à la thrombopénie d'une anémie hémolytique, association décrite pour la première fois par EVANS (52), est une éventualité intéressante du point de vue pathogénique car le caractère immunologique de l'anémie, relativement facile à démontrer (BACH-8), constitue un argument considérable en faveur du mécanisme immunologique de la thrombopénie associée. Ce type d'association est décrit normalement par PAULUS (131) et par TODD (156). Nous en rapportons deux cas, l'un observé après une vaccination antipolio orale (cas n°20) (PILOTTI-136) et l'autre après une vaccination antivariolique (cas n°52) (MONIUK-117).

III - LES DIFFERENTS TYPES DE THROMBOPENIE

Le caractère essentiel ou symptomatique de la thrombopénie, son origine centrale ou périphérique, son mécanisme immunologique ou non constituent des critères de distinction.

L'EXAMEN MICROSCOPIQUE D'UN ETALEMENT DE MOELLE a constitué pendant longtemps le seul moyen de différencier plusieurs types de thrombopénie (FRANCK-66). Cet examen permet de reconnaître le caractère symptomatique de thrombopénies au cours desquelles, notamment, s'associe à l'atteinte de la lignée mégacaryocytaire une atteinte des deux autres lignées telles qu'on l'observe par exemple dans les aplasies médullaires ou lors de l'envahissement de la moelle par des cellules tumorales (PAULUS-131).

L'aspect de la formule mégacaryocytaire permet, par ailleurs, de distinguer (GENTILHOMME-62) :

* des thrombopénies par défaut de production, amégacaryocytaires

* des thrombopénies périphériques caractérisées par une hyperplasie mégacaryocytaire avec trouble de la maturation des mégacaryocytes (prédominance des cellules jeunes) et diminution ou absence des mégacaryocytes plaquetto-gènes (BERGIER-15).

Les EXPLORATIONS ISOTOPIQUES introduites par HIRSH et GARDNER (78) ont permis de compléter les données fournies par l'étude du myélogramme.

Elles conduisent à distinguer (NAJEAN-121-122) :

* des thrombopénies par trouble de production avec

survie des plaquettes normale. Ces thrombopénies sont amégacaryocytaires.

* des thrombopénies associées à une splénomégalie et dans lesquelles la survie des plaquettes est normale ou peu diminuée. Ceci signifie que la destruction périphérique des plaquettes n'est pas suffisante pour expliquer le degré de la thrombopénie qui implique donc la participation d'un trouble de production.

* des thrombopénies considérées comme idiopathiques et caractérisées par un raccourcissement constant et intense de la durée de vie des plaquettes (BALDINI-11 - NAJEAN-122) et donc par une hyperdestruction plaquettaire. La survie des allo- et des auto- plaquettes est inférieure à 24 heures (NAJEAN-123). C'est dans ce type de thrombopénie qu'est constatée, sur le myclogramme, une hyperplasie mégacaryocytaire inefficace. La restauration d'une durée de vie normale des plaquettes constitue un bon critère de guérison.

PAULUS (131) envisage le RÔLE DE LA RATE dans les thrombopénies et distingue d'une part la séquestration par un système réticulo endothélial (SRE) splénique normal de cellules altérées et d'autre part l'influence d'un SRE hyperplasié (hyperplasie d'origine variable) sur des cellules normales.

Plusieurs Auteurs (BALDINI-11 - ASTER-6 - NAJEAN-122-123 - COHEN-32 - VIALA-160) ont utilisé des méthodes isotopiques pour tenter de préciser le rôle de la rate dans la physiologie et dans la pathologie plaquettaires. FRANCK (60) évoque déjà en 1915 l'existence d'un facteur d'origine splénique inhibant la production plaquettaire et KAZNELSON (94) suggère dès 1916 la possibilité d'une hyperdestruction intrasplénique des plaquettes dans les thrombopénies "idiopathiques". Le rôle de la rate dans les thrombopénies est donc envisagé depuis longtemps. Les techniques de comptage externe permettent de localiser une séquestration plaquettaire (NAJEAN-123 - VIALA-160). Le pool plaquettaire intrasplénique peut être évalué, chez l'individu normal, à 30% (Mc.MILLAN-110). Selon qu'elles mettent en évidence une séquestration splénique prédominante ou à la fois splénique et hépatique, ces techniques peuvent permettre de prévoir, dans une certaine mesure, l'efficacité de la splénectomie (NAJEAN-123 - VIALA-160 et DECHAVANNE).

Dans une étude portant sur 200 cas de thrombopénies, PAULUS (131) passe en revue les différents types de CLASSIFICATION de celles-ci. Cette étude permet de constater la multiplicité des facteurs étiologiques qui peuvent être impliqués dans la survenue d'une thrombopénie et souligne la difficulté qu'il peut y avoir à faire la distinction entre plusieurs types de mécanismes, souvent intriqués, mettant en jeu, selon les cas, un agent microbien, l'action de complexes immuns, des anticorps antiplaquettes, une hypoproduction médullaire, une séquestration ou une destruction des plaquettes dans la rate, la production, par la rate d'un facteur actif sur les plaquettes ou sur les mégacaryocytes, des altérations endothéliales, l'activation des systèmes de la coagulation, coagulation proprement dite (coagulation intravasculaire disséminée) ou fibrinolyse. Cette étude fait apparaître aussi l'absence de limites nettes entre des purpuras post infectieux non thrombopéniques tels que le purpura fulminant ou le purpura rhumatoïde et des purpuras thrombopéniques observés dans un même contexte.

Bien qu'elle se limite à l'analyse de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) dans les infections graves, d'évolution maligne, l'étude de PEYRAMOND (134 bis) peut être citée en même temps que celle de PAULUS puisqu'elle souligne l'intrication de mécanismes du même ordre : lésions endothéliales dans lesquels sont impliqués indirectement les toxines microbiennes dont l'action passe par la formation d'un complexe immun fixant le complément, modifications plaquettaires (adhésion, agrégation, release) liée à une action directe de l'agent microbien (action d'une neuraminidase virale) ou indirecte (complexes immuns), réactions immunologiques qui aboutissent à l'afflux de polynucléaires et à la libération de péptides augmentant la perméabilité capillaire.

Selon BERGIER (15) les thrombopénies peuvent être classées en cinq rubriques :

- * thrombopénies par défaut de production, amégacaryocytaires.
- * thrombopénies par destruction accrue.
- * thrombopénies par thrombopoïèse inefficace (carence en vitamine B12 ou en acide folique, hémoglobinurie paroxystique nocturne).
- * thrombopénies par anomalie de distribution.
- * thrombopénies par dilution.

IV - LES PURPURAS THROMBOPENIQUES DITS "IDIOPATHIQUES" (PTI)

Leur DIAGNOSTIC s'effectue en quatre étapes comportant (BERGIER-15) :

- * l'exclusion d'une thrombopénie amégacaryocytaire (myelogramme).
- * l'exclusion d'une thrombopénie par séquestration intrasplénique (absence de splénomégalie, données de l'exploration isotopique avec comptage externe) ou par thrombopoïèse inefficace (absence d'anémie mégaloblastique).
- * l'exclusion d'une hyperdestruction non immune (absence de coagulation intravasculaire).
- * l'exclusion d'une thrombopénie immune symptomatique (anamnèse avec recherche d'une prise de médicament, tests pour le LED).

La première observation de PTI est attribuée classiquement à WERLHOF (1735). En 1922 WEIL et ISCH ont fait la description d'une diathèse à prédominance féminine, l'hémogénie.

Dans le PTI, la THROMBOPENIE est ISOLEE et elle résulte d'une hyperdestruction des plaquettes objectivée par un raccourcissement de leur durée de vie (BALDINI-11 - NAJEAN-121-122).

La FREQUENCE des PTI par rapport à l'ensemble des purpuras thrombopéniques est évaluée selon les Auteurs entre 15% et 70% (FOLEA et DECHAVANNE-57).

L'EXAMEN des sujets atteints de PTI est pauvre (BALDINI-11). Une splénomégalie modérée est notée dans moins de 10% des cas (BERNARD-16).

Il existe une prédominance féminine chez les adultes alors que chez les enfants l'incidence est la même entre les deux sexes. (BERNARD-16)

LE CARACTERE IDIOPATHIQUE de l'affection n'est PAS toujours NET puisque parfois est mise en évidence dans les antécédents récents, un épisode infectieux.

Ces purpuras thrombopéniques apparus au cours ou à la suite d'une infection sont classés, malgré l'existence d'une circonstance étiologique précise, parmi les purpuras thrombopéniques dits "idiopathiques" parce que, comme nous le verrons, ils en présentent les caractères évolutifs et parcequ'ils semblent relever du même type de mécanisme.

La fréquence d'un antécédent infectieux dans les purpuras dits "idiopathiques" est évaluée globalement à 30% (BERNARD-16).

De tels purpuras ont été décrits chez l'adulte (BEYER-21 CLARKE-30 - DAMASHER-35 - GRAHAM-67 - KRISHNAMURPHY-96).

Ils ont été surtout décrits chez l'enfant et, compte tenu de ce qui vient d'être dit, la proportion des purpuras thrombopéniques "idiopathiques" pour lesquels un antécédent infectieux récent est mis en évidence est évalué, chez l'enfant, à 10% par WELCH (164), à 22% par FREYCON (61), à 32% par MONNET (118), à 34% par MESHAKA (113), à 50% par WALKER (162), à 62% par CLEMENT (31), HEINILD (76), Mc LEAN (108) et ROBSON (144), à 83% par LUSHER (102) et à 86% par BENTEGEAT (14) et NOUAILLE-DEGORGE (126).

Comme nous l'avons vu lorsque nous nous sommes référés aux neufs études portant sur les purpuras thrombopéniques post infectieux, l'antécédent infectieux est essentiellement de type viral. De nombreux virus sont en cause : virus de la rubéole (BENTEGEAT-14 - ELIACHAR-50 - LUSHER-102 - MONNET-118), de la rougeole (BENTEGEAT-14 - CHABERT-27 - CHARAPACOS-28 - HUDSON-82 - LUSHER-102 - MONNET-118 - PERLMAN-133), de la varicelle (BENTEGEAT-14 - BEYER-21 - DURANT-48 - GIRAUD-64 - LUSHER-102), des oreillons (BENTEGEAT-14 - FREYCON-61 - GRAHAM-67 - MONNET-118), de la mononucléose infectieuse (CLARKE-30 - KRISHNAMURPHY-96 - MONNET-118 - POREE-138), de la grippe (BENTEGEAT-14 - MONNET-118), adénovirus (BENTEGEAT-14), virus de l'hépatite (FREYCON-61). Dans leur revue, FOLEA et DECHAVANNE (57) mentionnent 3 cas de PTI pour lesquels l'antécédent infectieux est constitué par une vaccination antirougeoleuse.

Des cas de purpura thrombopénique ont aussi été décrits à la suite d'infections à brucella (JANBON-85) ou à salmonelles (CONGY-33 - DESTAING-43) et on peut rapprocher les thrombopénies observées dans ce

contexte de celles qui ont souvent été démontrées au cours de diverses septicémies (KELTON-95) et à l'origine desquelles une coagulation intravasculaire (CIV) a été évoquée (PAULUS-131). La place de la CIV au cours de l'évolution maligne des infections, états septicémiques notamment, a été étudiée par PEYRAMOND (134 bis). La C.I.V. est à l'origine d'une thrombopénie. Mais dans beaucoup de septicémies une thrombopénie est mise en évidence sans qu'une CIV puisse être détectée (KELTON-95). Elle semble être essentiellement de nature immunologique. La survenue d'une CIV au cours d'une infection ou d'une septicémie implique la mise en jeu de mécanismes du même type mais plus intenses et auxquels s'ajoutent les perturbations hémodynamiques d'un choc infectieux et un dysfonctionnement du système réticulo endothélial (PEYRAMOND-134 bis). Une CIV, dans ce contexte, est donc synonyme de malignité.

Les purpuras thrombopéniques "idiopathiques" peuvent être dissociés en DEUX FORMES EVOLUTIVES. HIRSH et DAMESHEK (78) ont été les premiers à faire cette distinction qui a été reprise par BALDINI (11) et par BERNARD (18) et qui repose essentiellement sur la durée des phénomènes hémorragiques et de la phase thrombopénique.

C'est ainsi que l'on peut distinguer :

* une forme aiguë évoluant vers la guérison (disparition des phénomènes hémorragiques et normalisation du nombre des plaquettes) en moins de 3 mois. Un recul suffisant d'au moins 1 an doit pouvoir permettre d'affirmer l'absence de rechute (FREYCON-61). Cette forme concerne surtout l'enfant puisque 85% des Malades atteints de purpura thrombopénique "idiopathiques" (PTI) aigu ont moins de 8 ans (BALDINI-11). Les manifestations hémorragiques, au début, sont souvent intenses, en corrélation avec une thrombopénie importante mais rapidement régressive.

* une forme chronique qui se caractérise par la persistance de la thrombopénie pendant plus de 6 mois (FREYCON-61). Cette forme a été décrite chez des adultes et chez des enfants (ELIACHAR-50 - FERGUSON-54 - FREYCON-61 - LUSHER-102). L'existence d'un antécédent infectieux récent (CLARKE-30 - DAMASHEK-35 - ELIACHAR-50 - ELLMAN-51 - FERGUSON-54 - JANBON-85 - KRISHNAMURPHY-96) semble moins fréquente que dans la forme aiguë. Le début peut être tout à fait semblable à celui d'une forme aiguë. L'évolution est alors imprévisible. Il peut être progressif, marqué par l'apparition périodique de manifestations hémorragiques discrètes telles que des échy-moses, des ménorragies ou des épistaxis. C'est dans ces cas que l'on peut observer l'apparition soudaine d'une poussée purpurique, coïncidant éventuellement avec un épisode infectieux, épisode que plusieurs Auteurs dont GOLDENBURG (65) considèrent comme un facteur pas seulement révélateur mais aussi aggravant du PTI plus ou moins latent. L'évolution, chronique, des purpuras thrombopéniques idiopathiques peut se faire d'un seul tenant ou, éventualité plus fréquente, consister en une succession de poussées purpuriques séparées par des périodes sans manifestations hémorragiques au cours desquelles, cependant, le nombre des plaquettes reste bas et leur durée de vie raccourcie (BALDINI-11). BALDINI individualise une forme intermittante au cours de laquelle les poussées purpuriques sont séparées par des phases de rémission complète.

En ce qui concerne le TRAITEMENT des purpuras thrombopéniques idiopathiques, l'influence de la corticothérapie est difficile à apprécier. Selon les Auteurs, 15% à 60% des PTI traités par

corticothérapie évoluent vers une rémission complète.

L'échec de la corticothérapie, constatée après 6 mois de traitement, fait généralement indiquer la splénectomie qui assure la guérison dans 70 à 80% des cas (AHN-3 - DELOBEL-42 - FOLEA et DECHAVANNE-57.).

Chez les Malades réfractaires à ces deux types de traitement, l'azathioprine et le cyclophosphamide donnent 15 à 30% de guérison (FOLEA et DECHAVANNE-57.).

V - CONCLUSIONS

Le purpura thrombopénique post vaccinal présente des caractères cliniques et biologiques NON SPECIFIQUES, qui sont communs à tous les purpuras thrombopéniques. Parmi ceux ci nous retenons essentiellement :

- * des manifestations hémorragiques cutanées, pétéchies et échymoses, diffuses qui s'associent souvent à différents types d'hémorragies muqueuses, l'épistaxis étant le plus fréquent. Ces manifestations peuvent être intenses et mettre le pronostic vital en jeu.

- * un allongement constant du temps de saignement.

- * une diminution du nombre des plaquettes, souvent intense au début de la poussée purpurique mais qui n'est pas toujours parallèle à l'importance du syndrome hémorragique.

Comme le purpura thrombopénique observé au cours ou à la suite de diverses infections, le purpura thrombopénique post vaccinal présente un certain nombre de CARACTERES PARTICULIERS:

- * la thrombopénie est le plus souvent isolée. L'anémie fréquemment constatée est secondaire aux saignements. A la thrombopénie s'associe parfois une anémie de type hémolytique dont l'existence constitue un argument en faveur de l'origine immunologique de la thrombopénie.

- * le myelogramme se caractérise par une hyperplasie mégacaryocytaire avec une prédominance des cellules jeunes et une diminution du taux des mégacaryocytes plaquetto-gènes.

- * les explorations isotopiques qui mettent en évidence, de façon constante, un allongement de la durée de vie des plaquettes permettent d'affirmer que la thrombopénie est liée à une hyperdestruction des plaquettes.

- * d'un point de vue évolutif, deux formes peuvent être distinguées. Une forme aigue, nettement plus fréquente chez l'enfant, guérissant en moins de 3 mois. Une forme chronique marquée par la persistance de la thrombopénie et du raccourcissement de la durée de vie des plaquettes pendant plus de 6 mois et qui con-verne aussi bien l'enfant que l'adulte.

Compte tenu de l'analogie que nous avons établie entre les purpuras thrombopéniques observés au cours d'une infection et ceux observés au cours d'une vaccination et compte tenu des caractères particuliers communs à ces deux types de purpura thrombopénique, caractères que nous venons de rappeler brièvement, nous pouvons rapprocher le purpura thrombopénique post vaccinal du groupe des purpuras thrombopéniques qualifiés d'idiopathiques. Ce groupe a fait l'objet d'un assez grand nombre d'études, récentes pour la plupart et riches en données qui nous permettront d'envisager la pathogénie du purpura thrombopénique post vaccinal.

* * *

VI

APPROCHE DE LA PATHOGENIE
DES PURPURAS THROMBOPENIQUES
POST VACCINAUX

APPROCHE DE LA PATHOGENIE
DES PURPURAS THROMBOPENIQUES
POST VACCINAUX

Nous avons rapproché les purpuras thrombopéniques post vaccinaux du groupe des purpuras thrombopéniques qualifiés d'idiopathiques.

Les purpuras thrombopéniques de ce groupe présentent des caractères que nous avons rappelés.

Leur pathogénie a conduit de nombreux Auteurs, immunologistes pour la plupart, à entreprendre des études auxquelles nous nous référons et qui fournissent des données que nous nous proposons d'utiliser pour essayer de traiter les problèmes posés par la pathogénie des purpuras thrombopéniques survenant au cours d'une vaccination.

NATURE IMMUNOLOGIQUE
DES THROMBOPENIES
"IDIOPATHIQUES"

Plusieurs arguments permettent de considérer ce purpura thrombopénique "idiopathique" comme une maladie immunologique.

1 - Analogie entre "PTI" et anémie hémolytique immunologique

Les anémies hémolytiques immunologiques sont assez bien définies (BACH-8). Nous en rappelons plus loin les différents types mais nous pouvons dès à présent souligner la ressemblance qui existe entre ces anémies et les purpuras thrombopéniques dits idiopathiques, ressemblance qui concerne notamment les caractères étiologiques et évolutifs de ces deux maladies.

Nous avons vu qu'une vaccination ou un antécédent infectieux précédait l'apparition de certains purpuras thrombopéniques aigus ou chroniques dont les caractères les font rapprocher du groupe des purpuras thrombopéniques "idiopathiques". Or de tels antécédents ont aussi été relevés peu de temps avant l'apparition d'anémies hémolytiques, vaccinations en particulier (HANEBERG-69 - PELUFFO-132). L'origine immunologique de ces anémies est démontrée par la positivité du test de Coombs (ELIACHAR-50 - FERGUSON-54 - TODO-156).

Enfin l'association de ces deux types de pathologie, association décrite pour la première fois par EVANS-52, est en faveur d'un mécanisme commun. Or nous mentionnons deux observations rapportant l'association, d'un purpura thrombopénique et d'une anémie hémolytique après une vaccination : cas n°20 (PILOTTI-136) et n°52 (MONIUK-117). Ces deux observations constituent donc un argument en faveur de l'origine immunologique des purpuras thrombopéniques post vaccinaux.

2 - Temps de latence

Dans les purpuras thrombopéniques faisant suite à une vaccination ou à une infection, nous avons vu qu'un délai de 12 jours en

moyenne séparait l'injection ou le contage de l'apparition des manifestations hémorragiques. Dans notre observation le purpura est apparu le jour même de la vaccination mais une première injection de vaccin avait été effectuée une quinzaine de jours auparavant.

On peut estimer que ce délai correspond au temps nécessaire au système immunitaire pour répondre, par une production d'anticorps, entre autres, à la stimulation antigénique.

3 - Thrombopénie et encéphalite post virales, Thrombopénie, encéphalite et néphropathie post vaccinale

Des cas d'encéphalite ont été décrits après certaines infections virales (MILLER-115). Or le mécanisme allergique de cette complication, quoique très discuté, est suggéré par plusieurs travaux (LUMSDEN101).

Des cas d'encéphalite ont aussi été décrits après vaccination, antivariolique, antioquelucheuse et antirougeoleuse et des cas de néphropathie rapportés après TAB, DTTAB et vaccination antidiphthérique (BAYLON-11bis - MARION-106 - MONNET-118 bis - REY-141 bis). Or l'origine immunologique de ces complications post vaccinales est évoquée par plusieurs Auteurs (BAYLON-11bis - MARION-106).

Il est donc logique de supposer que le même type de mécanisme, immunologique, est impliqué dans l'apparition des purpuras thrombotiques observés dans le même contexte.

- 4 Mise en évidence d'anticorps antiplaquettes

La mise en évidence d'anticorps antiplaquettes chez des sujets atteints de purpura thrombotique idiopathique constitue un argument considérable en faveur de l'origine immunologique de l'affection.

HARRINGTON (71) a été le premier à détecter la présence d'anticorps antiplaquettes chez des sujets atteints de PTI.

Depuis, comme nous le verrons, de nombreux Auteurs, que nous citons plus loin, ont mis en évidence, grâce à des méthodes de plus en plus perfectionnées, la présence d'immunoglobulines fixées en grande quantité sur les plaquettes des Malades présentant un PTI.

Parmi ces méthodes nous mentionnons notamment le test de consommation d'antiglobuline, mis au point par MOULINIER et utilisé, entre autres, par DAUSSET et COLOMBANI(37) qui ont trouvé, avec cette technique, des résultats positifs dans 50 à 80% des cas de PTI étudiés.

Beaucoup de méthodes, relativement anciennes, ont dû être abandonnées en raison de leur mauvaise reproductibilité, ou parce que leur utilisation est plus orientée vers la détection d'alloanticorps (LAMBERT-98) ou d'anticorps immunoallergiques (FOLEA et DECHAVANNE-57). Parmi les tests actuellement les plus utilisés on peut distinguer :

* d'une part ceux qui détectent une activité antiplaquettaire et qui sont positifs dans 60% environ des cas de PTI (FOLEA et DECHAVANNE-57 - HIRSCHMAN-79).

* d'autre part ceux qui dosent les immunoglobulines fixées sur les plaquettes et qui détectent la présence d'une quantité très augmentée d'IgG dans la majorité des cas de PTI en période thrombotique.

La présence d'anticorps antiplaquettes a été mise en évidence

dans les deux formes, aiguë et chronique, de PTI. Les tests immunologiques sont positifs dans 93% des PTI aigus selon GOUDEMAND (66) et dans 76 à 93% des PTI chroniques selon LUIKEN (100) et GOUDEMAND (66).

En ce qui concerne les purpuras thrombopéniques post vaccinaux et post infectieux, purpuras que nous avons rapprochés du groupe des purpuras thrombopéniques idiopathiques, nous pouvons constater, compte tenu des cas que nous avons retrouvés dans la littérature et des études auxquelles nous nous sommes référés, que la mise en évidence d'anticorps antiplaquettes est inconstante. Il faut rappeler cependant qu'un grand nombre de ces cas ont été décrits alors que les tests immunologiques n'existaient pas ou n'avaient pas la sensibilité de ceux que l'on utilise actuellement.

A propos des purpuras thrombopéniques apparus à la suite d'une infection, nous notons que FERGUSON(54) a mis en évidence la présence de thromboagglutinines dans 1 cas seulement de purpura thrombopénique post rubéolique, que ELLMAN (51) et KRISHNAMURPHY (96) ont rapporté chacun 1 cas de purpura thrombopénique, l'un chronique et l'autre aigu, avec présence d'anticorps antiplaquettes, au cours d'une mononucléose infectieuse, que le test de Coombs indirect est positif dans le cas de purpura thrombopénique post brucellien décrit par JANBON (85), que des tests de consommation de l'antiglobuline non gamma pratiqués par BENTEGEAT (14) chez 12 Malades atteints de purpura thrombopénique post viral aigu ont été positifs dans 8 cas, et que LUSHER (102) et WALKER (162) comptent dans leur étude plusieurs cas de purpuras thrombopéniques aigus et chroniques avec présence d'anticorps antiplaquettes.

Sur les 60 cas de purpuras thrombopéniques post vaccinaux que nous avons rapportés, 11 seulement ont fait l'objet de recherches immunologiques et la présence d'anticorps antiplaquettes a été mise en évidence dans 5 cas (n°5-17-18-19-65).

Dans notre observation le bilan immunologique comprenait une recherche de leuco et de thrombo - agglutinine, et des réactions de fixation du complément. L'une de ces dernières a été trouvée positive (CTS, Lyon).

5 - Thrombopénie et action directe d'un virus

L'action directe d'un virus sur les plaquettes ou sur les mégacaryocytes a été recherchée par plusieurs Auteurs au cours d'études portant sur des thrombopénies post virales ou post vaccinales (OSKI et NAIMAN-127)

C'est ainsi que BIERMAN (22) a mis en évidence des altérations mégacaryocytaires et que DALTON (36) a détecté, en microscopie électronique, la présence de virus à l'intérieur des mégacaryocytes. JERUSHALMY (87) a démontré la présence de différents types de myxovirus à l'intérieur des plaquettes, et suggéré la possibilité d'une fixation de particules virales sur les plaquettes, en phase virémique, à l'origine d'une altération de leur surface, elle même source de perturbations fonctionnelles.

Mais ces études ont été effectuées in vitro. Par ailleurs la tentative d'isolement du virus de la rougeole dans la moelle de deux Malades présentant une thrombopénie secondaire à une vaccination antirougeoleuse a échoué.(OSKI et NAIMAN-127).

Enfin, dans les thrombopénies post vaccinales, l'action directe d'un agent viral peut être évoquée au cours de vaccinations par vaccin

vivant, mais elle est exclue au cours des autres types de vaccination. Or nous rapportons des cas de thrombopénies observés après n'importe quel type de vaccination, par vaccin vivant ou non.

6 - CONCLUSION

La ressemblance entre les purpuras thrombopéniques idiopathiques et certaines anémies hémolytiques immunologiques (anémies hémolytiques autoimmunes), l'association possible, chez un même Malade, d'un purpura thrombopénique idiopathique et d'une anémie hémolytique dont la nature immunologique est démontrée et la mise en évidence, chez un grand nombre de Malades atteints de PTI, d'anticorps antiplaquettes, constituent les principaux arguments en faveur de l'origine immunologique des purpuras thrombopéniques que l'on qualifie d'"idiopathiques" mais que certains Auteurs (BALDINI-11) préfèrent qualifier d'"immunologiques".

Les purpuras thrombopéniques post vaccinaux présentent des caractères qui permettent de les rapprocher beaucoup du groupe de ces purpuras thrombopéniques (~~idiopathiques~~) "idiopathiques".

Par ailleurs, les purpuras thrombopéniques post vaccinaux ressemblent aux anémies hémolytiques observées après vaccination et dont le caractère immunologique est démontré par des tests de Coombs positifs. L'association de ces deux types de pathologie a été décrite chez deux Malades soumis l'un à une vaccination antipolio (PILOTTI-136) et l'autre à une vaccination antivariolique (MONIUK-117).

Enfin l'existence d'anticorps antiplaquettes a été démontrée chez 50% environ des Malades présentant un purpura thrombopénique vaccinal et chez qui ont été effectuées des recherches immunologiques.

Ces données nous amènent à considérer le purpura thrombopénique post vaccinal comme une maladie immunologique.

BREF RAPPEL SUR LES PRINCIPALES MANIFESTATIONS IMMUNO PATHOLOGIQUES

BACH (8) distingue cinq grandes classes de manifestations immunopathologiques : les maladies autoimmunitaires, les maladies par dépôts de complexes immuns, les réactions d'hypersensibilité, les syndromes immunoprolifératifs et les carences immunitaires.

D'un point de vue pathogénique, BACH (9) distingue des mécanismes impliquant :

* l'action anticorps IgE

* l'action directe d'anticorps vis à vis d'antigènes constituants des membranes cellulaires, éventuellement aidés par le complément, et qui conduit à des lésions de cytolyse ou d'opsonisation. Les anticorps cytolytiques entraînent la destruction des cellules sur lesquelles ils se sont fixés, par activation locale du complément. Les anticorps opsonisants favorisent la phagocytose des cellules autologues, ou bactériennes qu'ils recouvrent. Leur action est favorisée par le complément (C₃). Ces deux types d'anticorps semblent jouer un rôle déterminant dans

les cytopénies autoimmunes.

* l'action d'anticorps dirigés contre des molécules aux fonctions bien définies, récepteurs hormonaux notamment.

* l'action d'anticorps au sein de complexes immuns.
L'action pathogène de ces complexes dépend étroitement de leur taille, de leurs propriétés physiques et de la nature de l'antigène. Ces complexes, formés en léger excès d'antigène, sont toxiques pour les tissus dans lesquels ils se déposent, en présence de complément. Ils peuvent se former au sein même des organes cibles mais, le plus souvent, ils circulent et se déposent secondairement dans les organes.

* l'action d'anticorps induisant le phénomène de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps, médié par les cellules K.

* l'action cytotoxique des cellules T et l'action des lymphokines produites par les cellules T sensibilisées.

III LES ANEMIES HEMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES

Nous nous référons encore à BACH (8), qui considère trois catégories d'anémie hémolytique immunologique.

1 - Anémies hémolytiques d'allo immunisation

Elles comprennent les anémies hémolytiques d'allo immunisation transfusionnelles et foetomaternelles.

L'allo immunisation foetomaternelle vis à vis de l'antigène Rh est la plus fréquente. Les allo anticorps responsalbes sont tous des IgG et leur passage transplacentaire conduit à la maladie hémolytique du nouveau-né.

2 - Anémies hémolytiques immunoallergiques

Elles sont induites par de nombreux médicaments (BACH-8 - PETZ-134), selon des mécanismes variables.

Les hémolyses allergiques peuvent être intravasculaires aiguës quand l'anticorps est une IgM fixant le complément (BACH-8 - JOURNÉE - 168). Avec les céphalosporines, la pénicilline, les sulfamides et l'insuline l'anticorps ets une IgG et l'hémolyse est extravasculaire.

Le diagnostic de ce type d'anémie repose sur la mise en évidence d'anticorps actifs sur les erythrocytes en présence de la drogue.

Parmi les mécanismes impliqués on peut considérer, entre autres, que le médicament, représentant l'antigène, est responsable de la formation d'un complexe immun à la surface du globule rouge.

3 - Anémies hémolytiques autoimmunes (AHAI)

Leur existence est démontrée (BACH-8).

La spécificité de l'autoanticorps est, dans certains cas, bien identifiée, la cible étant représentée par un antigène de groupe sanguin, généralement de grande fréquence.

Le rôle pathogène de l'autoanticorps, quand il s'agit d'une IgG, a pu être établi.

Au cours des AHA1, l'hémolyse, tissulaire le plus souvent, est liée à une adhérence opsonique ou à une immunoadhérence selon que la sensibilisation est le fait d'une IgG ou du complément.

Selon le type de sensibilisation, les AHA1 se divisent en deux grands groupes : AHA1 avec IgG et AHA1 dans lesquelles la sensibilisation implique le complément.

Les AHA1 présentent deux formes :

* une forme aiguë qui survient surtout chez l'Enfant et dont le début est brutal, avec hémolyse intense. Cette forme fait souvent suite à une agression virale ou bactérienne.

* une forme chronique qui s'observe à tout âge, mais plus souvent chez l'Adulte. Son début peut être brutal mais généralement l'anémie s'installe progressivement. Elle s'associe dans la moitié des cas à d'autres maladies ou à des désordres cliniques et biologiques complexes (hémopathies malignes, maladies du système, maladies autoimmunes). Dans les autres cas elle apparaît idiopathique.

Ces deux aspects semblent dépendre, pour une grande part, du type immunologique en cause (BACH-8). Les AHA1 de type complément, post infectieuses notamment, sont généralement curables, bien que peu sensibles à la corticothérapie, alors que les AHA1 de type IgG, souvent idiopathiques, se manifestent par une hémolyse tenace.

LES THROMBOPÉNIES IMMUNOLOGIQUES

Comme pour les anémies hémolytiques on peut distinguer trois groupes de thrombopénies immunologiques.

1 - Thrombopénies d'allo immunisation

Elles peuvent être transfusionnelles ou foctomaternelles. Dans celles ci le passage transplacentaire des alloanticorps maternels est à l'origine d'une thrombopénie néonatale (BETHENOD-20).

2 - Thrombopénies immunoallergiques

Ces thrombopénies sont induites par plusieurs médicaments (PETZ-134 - JOUVENCEAU-168).

Selon ACKROYD (2) la drogue, agissant comme haptène, se lie

à une protéine cellulaire pour former l'antigène. L'anticorps correspondant réagit avec le couple drogue-plaquette. Cette réaction conduit à la fixation du complément et à la cytolyse.

Selon MIESCHER (114) et SHULMAN (153) la liaison drogue-plaquette est trop faible pour que l'ensemble soit immunogène. La drogue, agissant comme haptène, se lie à une macromolécule plasmatique pour former l'antigène. L'anticorps correspondant réagit en priorité avec la drogue dans le plasma, liée ou non à un support macromoléculaire, et forme avec celle-ci un complexe immun, le plus souvent soluble (SHULMAN-153). L'adhésion secondaire de ce complexe à la surface des plaquettes, par l'intermédiaire de la drogue, s'accompagne d'une très forte fixation de complément qui accélère la cytolyse et participe à la séquestration par le SRE des cellules endommagées (immunoadhérence) ou phagocytées (opsonisation) (PETZ-134).

3 - Thrombopénies autoimmunes

Leur existence a été suggérée en 1951 par les travaux de EVANS (52) qui a décrit plusieurs cas de thrombopénie idiopathique associée à une anémie hémolytique autoimmune, de ROBSON (144) qui a rapporté plusieurs observations de purpura thrombopénique chez des nouveau-nés nés de mères thrombopéniques et surtout de HARRINGTON (71) qui a démontré la présence d'un facteur antiplaquettaire dans le plasma de la majorité des malades atteints de PTI étudiés.

SHULMAN (154) et KARPATKIN (90) ont, par la suite, pu établir que ce facteur antiplaquettaire était une immunoglobuline 7S, présente dans la fraction IgG du sérum, adsorbée sur des alloplaquettes et sur les propres plaquettes du malade et qu'il s'agissait donc d'un auto anticorps. L'existence d'une corrélation entre le degré de la destruction plaquettaire et la quantité de sérum injecté est en faveur du rôle pathogène de cet auto anticorps et de sa responsabilité dans la destruction des allo- et des auto-plaquettes.

Nous avons déjà évoqué les méthodes de détection des anticorps antiplaquettes. Celles qui sont actuellement le plus utilisées sont (FOLEA et DECHAVANNE-57) :

* d'une part des méthodes détectant une Activité antiplaquettaire, comprenant essentiellement le test de libération du facteur 3 (HOROWITZ-80 - KARPATKIN-90-91) et le test de libération de la sérotonine marquée au 14 C (HIRSCHMAN-79 - DE CHAVANNE-38) et qui ont permis de mettre en évidence, dans la fraction globulinique du sérum des Malades atteints de PTI, un facteur dont l'interaction avec les plaquettes détermine une altération de leur métabolisme se traduisant par un trouble de la libération du facteur 3 et de la sérotonine, quantifiable. En utilisant ce type de méthode, HIRSHMAN (79) a démontré l'existence de ce facteur chez 60% des Malades atteints de PTI.

* d'autre part des méthodes Dosant des IMMUNOGLOBULINES, parmi lesquelles le test quantitatif de consommation de l'antiglobuline (DIXON-45) est le plus utilisé, et qui ont permis de mesurer la quantité d'anticorps antiplaquettes présents dans le sérum, ce qui a conduit à constater que 30% des Malades atteints de PTI n'avaient pas d'anticorps antiplaquettes sériques détectables (HIRSCHMAN-79 -

KARPATKIN-91) et surtout de mesurer la quantité d'IgG fixées sur les plaquettes. On a pu démontrer ainsi (DIXON-45-46 - HEDGE-65 - CINES-29 - LUIKEN-100) que, chez tous les sujets présentant un PTI, la quantité d'IgG fixées à la surface de leurs plaquettes était considérablement augmentée, 10 fois supérieure à la quantité d'IgG détectée sur les plaquettes de sujets normaux (DIXON-45 HEDGE-75).

Ces méthodes ont permis de compléter les données plus anciennes de SHULMAN (154) et de KARPATRIN (90) en confirmant la responsabilité de l'IgG, détectée, fixée sur les plaquettes, dans la destruction de celles ci (DIXON-46). Cette IgG, active sur les propres plaquettes du Malade est bien un Auto ANTICORPS. Elle est bien éluee dans la fraction IgG et non avec des composés de taille plus grande. Selon DIXON (45-46) et Mc MILLAN (111) il ne s'agit donc pas d'un complexe immun. KARPATKIN-92 a identifié cette IgG comme étant de type IgG₃.

Selon DIXON (46), l'autoanticorps détecté dans le PTI, à la différence d'autres anticorps antiplaquettes connus, ne possède pas de propriétés de fixation du complément. CINES (29) cependant a démontré une augmentation du C₃ fixé sur les plaquettes chez 50% des Malades atteints de PTI qu'il a étudiés. Ceci suggère donc un rôle joué par le complément (C₃) dans la pathogénie de la maladie (CINES-29 - HAUCH-73).

FOLEA et DECHAVANNE (57) remarquent, cependant, que, bien que les méthodes de détection des anticorps antiplaquettes actuellement utilisées soient très spécifiques, il est toujours très difficile de reconnaître, parmi les PTI, ceux qui sont véritablement dus à l'action d'auto anticorps et ceux qui sont liés à l'action de complexes immuns. Si, comme nous l'avons dit, DIXON (45-46) et Mc MILLAN (111) considèrent que les anticorps fixés à la surface des plaquettes des Malades atteints de PTI sont bien des auto anticorps, et que le PTI fait partie des maladies auto immunes, LURHUMA (169) a démontré l'existence de complexes immuns dans 83% des cas de PTI qu'il a étudié.

De toute façon le groupe des "PTI", homogène à de nombreux points de vue, peut être divisé, grâce aux tests immunologiques actuellement employés, en plusieurs catégories. C'est ainsi que DIXON (46) distingue, parmi les malades atteints de PTI qu'il a étudié, trois groupes en fonction du degré de la sensibilisation, c'est à dire de la quantité d'IgG fixées sur leurs plaquettes, et de la réponse aux différents traitements qui est d'autant meilleure que la sensibilisation est moins forte. Il distingue un quatrième groupe de Malades chez qui au PTI s'associe en LED. Les IgG détectées, qui appartiennent à n'importe quelle sous classe, se comportent alors comme des complexes immuns et elles se distinguent par leurs propriétés de fixation du complément.

Les méthodes immunologiques modernes ont, par ailleurs, permis de mieux préciser LE ROLE DE LA RATE et des autres organes lymphoïdes dans la pathogénie des PTI.

60% environ des Malades atteints de PTI réagissent à la splénectomie par une normalisation du nombre de leurs plaquettes et un

pourcentage moindre par une disparition complète des anticorps antiplaquettes de leur sérum (BALDINI-11).

Il a été démontré, notamment par CINES (29) - DIXON-45 et LUIKEN-100, que lorsque la splénectomie est suivie d'une remontée du nombre des plaquettes, le taux d'IgG fixées à leur surface diminue.

Ces données confirment le rôle de la rate dans la production d'un facteur antiplaquettaire déjà suggéré par les études isotopiques (NAJEAN-122).

KARPATKIN (91) et Mc MILLAN (110) ont établi que, chez les Malades atteints de PTI, la synthèse d'anticorps antiplaquettes par la rate est très augmentée.

La rate est donc un site important de production des IgG détectées dans le PTI. C'est probablement le site principal lorsque la sensibilisation est modérée (HEDGE-75) et dans ce cas la maladie réagit bien à la splénectomie (DIXON-46 - HEDGE-75).

Mais la splénectomie est inefficace dans 20% au moins des cas de PTI (Mc MILLAN-110). D'autres tissus lymphoïdes sont donc probablement impliqués dans la production d'anticorps antiplaquettes (DONNELL-47 HEDGE-75), surtout lorsque la quantité d'IgG fixées aux plaquettes est élevée. Le rôle de la moelle osseuse dans cette production a été souligné (MC MILLAN-109).

La rate constitue, par ailleurs, un site majeur de destruction des plaquettes sensibilisées. Elle réunit toutes les conditions pour une destruction optimale de ces plaquettes (Mc MILLAN-110) :

- * présence, dans le tissu splénique, d'une quantité importante d'antigènes, le pool plaquettaire intrasplénique étant évalué à 30%.

- * présence d'une forte concentration d'anticorps antiplaquettes dans la rate qui est un site de production.

- * présence d'un tissu riche en macrophages.

- * circulation sanguine particulièrement lente au niveau de la rate. Ces conditions locales de circulation favorisent l'exposition des plaquettes aux anticorps spécifiques et l'action des phagocytes sur les plaquettes opsonisées (adhérence et ingestion).

Mais, étant donné l'efficacité inconstante de la splénectomie dans les PTI, il est probable que d'autres tissus, SRE hépatique en particulier (RIES-142), sont impliqués dans la destruction des plaquettes sensibilisées. L'intervention du foie dans cette destruction nécessite une forte sensibilisation (ASTER-6).

LA NATURE DU STIMULUS ANTIGENIQUE à l'origine de la production des anticorps antiplaquettes dans les PTI n'est pas définie.

Cette stimulation peut résulter (DIXON-46) :

- d'une altération de l'antigénicité des plaquettes
c'est à dire d'une modification de la structure de leur membrane ou de l'adsorption sur leur surface d'un haptène exogène,

- ou d'une altération de la capacité de réponse du tissu lymphoïde.

La spécificité des IgG détectées dans les PTI n'est pas connue et l'antigène ou le groupe d'antigènes plaquettaire contre lequel l'anticorps antiplaquette est dirigé n'est pas identifié (DIXON-46).

Mc MILLAN-110 précise cependant que 5% seulement des IgG détectées dans les PTI présentent une spécificité antiplaquette.

Ceci permet de considérer les PTI comme l'expression d'un trouble immunologique général impliquant des anticorps dirigés contre de nombreux antigènes tissulaires et en cela les PTI se rapprochent des anémies hémolytiques autoimmunes (AHAI) puisque BACH (8) a mis, dans celles ci, en évidence non seulement des autoanticorps antiplaquettes mais aussi de nombreux autres types d'anticorps.

Nous avons distingué DEUX FORMES de PTI, selon leur évolution.

L'augmentation du taux d'IgG fixées aux plaquettes a été démontrée dans ces deux formes.

L'action de complexes immuns semble fréquente dans les formes aiguës (FOLEA et DECHAVANNE-57). Mais la présence d'autoanticorps antiplaquettes a aussi été mise en évidence dans les PTI aigus.

Des complexes immuns ont, par ailleurs, été détectés dans des formes chroniques.

Aussi n'est il pas possible d'opposer, d'un point de vue pathogénique, les formes aiguës, qui ne sont certainement pas toutes liées à l'action de complexes immuns, et les formes chroniques, qui ne sont pas toutes auto immunes.

En ce qui concerne les purpuras thrombopéniques apparus au cours d'une infection ou à la suite d'une vaccination, et dont nous avons vu qu'ils pouvaient, compte tenu de leurs caractères, être rapprochés du groupe des purpuras thrombopéniques dits "idiopathiques", il est probable que nombre d'entre eux ne sont pas autoimmuns mais liés à l'action de complexes immuns. Ceci a été démontré pour des purpuras thrombopéniques observés après rubéole (FOLEA et DECHAVANNE-57).

Mais des anticorps antiplaquettes indistinguables de ceux qui sont détectés dans les PTI ont été mis en évidence chez des Malades présentant un purpura thrombopénique apparu au cours d'une mononucléose infectieuse (ELLMAN-51) et après une varicelle (DIXON-45).

A propos des thrombopénies observées chez 63 à 77% des Malades présentant une septicémie et chez qui aucun signe de CIV n'est, dans la plupart des cas, mis en évidence, KELTON (95) a démontré une augmentation du taux d'IgG fixées aux plaquettes dans 80% des cas.

- V - CONCLUSION -

MECANISMES IMPLIQUES DANS L'APPARITION
DES THROMBOPENIES POST VACCINALES

Nous ne connaissons aucune étude immunologique précise effectuée chez des Malades présentant un purpura thrombopénique post vaccinal. A partir des observations de purpuras thrombopéniques post vaccinaux que nous avons rapportés nous pouvons simplement constater que la présence d'anticorps antiplaquettes est probable chez un peu moins de 50% des Malades. Mais ce chiffre a peu de valeur étant donnée la faible proportion des Malades soumis à une étude immunologique (11 sur 60). De plus, il n'est pas possible de préciser, dans les cas où les tests immunologiques sont positifs, le type d'anticorps dont il s'agit, les méthodes utilisées étant peu spécifiques. Il n'y a que dans le cas observé par BERNHEIM (18), cas n°5, que l'on peut évoquer, à partir des données biologiques, un mécanisme, à l'origine de la thrombopénie, de type immunoallergique. Dans ce cas, en effet, l'agglutination de plaquettes témoins mise en présence du serum malade n'est nette qu'après adjonction du vaccin.

Pour tenter d'expliquer les MECANISMES D'APPARITION des thrombopénies post vaccinales nous ne pouvons donc raisonner que par analogies.

Si l'on tient compte de la similitude que nous avons observée entre les purpuras thrombopéniques post vaccinaux et les purpuras thrombopéniques décrits après diverses infections et de ce que ces deux types de purpuras thrombopéniques se rapprochent des purpuras thrombopéniques dits "idiopathiques", nous pouvons considérer que les mécanismes impliqués sont du même type que ceux que nous venons de décrire.

Il est probable donc que nombre de purpuras thrombopéniques post vaccinaux sont liés à l'action de complexes immuns et que d'autres sont liés à la présence d'auto anticorps antiplaquettaires, sans que l'on puisse préciser lesquels relèvent du premier type de mécanisme et lesquels du second. Il serait tentant de faire correspondre aux formes aiguës, les plus fréquentes, l'action de complexes immuns et aux formes chroniques l'action d'auto anticorps. Mais cette opposition n'est sans doute que très hypothétique.

On peut supposer que dans les purpuras post vaccinaux chroniques réagissant à la splenectomie (cas n°5-6-17-42) les plaquettes sont modérément sensibilisées alors que dans ceux qui ne réagissent pas à la splenectomie, ce qui est le cas dans notre observation, la quantité d'anticorps fixés sur les plaquettes est élevée.

LA NATURE DU STIMULUS ANTIGENIQUE à l'origine de la production d'anticorps antiplaquettes, dans les thrombopénies post

vaccinales est difficile à définir.

Les particules microbiennes contenues dans le vaccin, particules virales notamment, peuvent altérer l'antigénicité des plaquettes de différentes façons :

* en endommageant la structure de la membrane plaquettaire. Les plaquettes altérées pourraient alors fixer des anticorps non spécifiques ou bien ne plus être reconnues comme des autopaquettes, ce qui déterminerait la production par le système lymphoïde d'anticorps dirigés contre des motifs antigéniques plaquettaires modifiés ou démasqués.

* en se comportant comme un haptène qui se lierait à une protéine de la membrane plaquettaire pour former un couple haptène (particule vaccinale)-plaquette qui induirait la production d'anticorps spécifiques. Nous avons évoqué ce type de mécanisme, décrit par ACKROYD (2), à propos des thrombopénies immuno allergiques.

* en se liant, dans le plasma, à un anticorps spécifique pour former un complexe immun qui adhérerait secondairement à la surface des plaquettes. Cette conception est celle que SHULMAN (153) a proposée pour expliquer les thrombopénies immuno allergiques.

Dans d'autres cas la pathogénie du purpura thrombopénique post vaccinal pourrait impliquer une altération de la capacité de réponse du système lymphoïde, et la thrombopénie s'associerait à un ensemble de désordres immunologiques propres aux maladies auto immunes. C'est peut être dans ce groupe qu'il faut placer des purpuras thrombopéniques qui semblent véritablement idiopathiques et qui sont révélés ou aggravés par une vaccination. On peut concevoir dans ces cas que le sujet porteur d'un PTI et présentant donc, déjà, un dysfonctionnement de son système lymphoïde, avec notamment une production plus ou moins importante d'auto anticorps antiplaquettes, soit particulièrement sensible à la moindre modification de l'antigénicité de ses plaquettes. Le cas de purpura thrombopénique que nous avons rapporté dans notre observation semble être de ce type.

VII

RESUME
ET
ESSAI DE SYNTHÈSE

RESUME

ET

ESSAI DE SYNTHÈSE

Nous avons rapporté un cas de purpura thrombopénique, observé dans le service du Pr.M.GIROUD (Service de Médecine B-AIH Desgenettes-Lyon) et apparu chez un homme de vingt ans, immédiatement après une deuxième injection de vaccin DTTAB.

La première injection avait été effectuée quinze jours auparavant et il est possible qu'une vaccination antivariolique ait été pratiquée en même temps mais nous ne possédons aucune précision quant à sa date exacte.

L'histoire de la maladie, la notion, notamment, de plusieurs antécédents de manifestations hémorragiques survenues au cours des deux années ayant précédé la vaccination, nous permet d'évoquer, chez cet homme, la préexistence d'une thrombopénie chronique, relativement latente, révélée par la vaccination.

La vaccination a été suivie de la survenue d'une poussée purpurique dont l'intensité et la durée nous conduisent à considérer que la thrombopénie, mise en évidence seulement à l'occasion de la poussée purpurique post vaccinale, a été non seulement révélée mais aussi aggravée par la vaccination.

L'évolution a été marquée par l'apparition fréquente, pendant les deux années qui ont suivi la vaccination, de phénomènes hémorragiques plus ou moins intenses et par la persistance d'une thrombopénie importante, avec un nombre de plaquettes constamment inférieur à 30000 par mm³, n'ayant réagi ni à la corticothérapie, entreprise pendant les 6 premiers mois, ni à la splénectomie, effectuée un an et demi après le début de la poussée purpurique post vaccinale.

Après deux ans, les manifestations hémorragiques ont disparu mais la thrombopénie, toujours marquée, a persisté. Sept ans après le début de la poussée purpurique post vaccinale le nombre des plaquettes reste inférieur à 40000 par mm³ et la latence clinique semble précaire puisque la malade présente encore un signe du lacet positif.

Cette observation nous a conduit à rechercher dans la littérature les cas de purpuras thrombopéniques post vaccinaux déjà décrits. Nous n'en avons retrouvé qu'un nombre de soixante, et bien que les purpuras thrombopéniques post vaccinaux n'aient probablement pas tous fait l'objet d'une description publiée, on peut estimer que le purpura thrombopénique est une complication post vaccinale RARE. Il est possible, cependant, comme cela a été démontré pour la vaccination contre la rougeole, que les vaccinations soient moins rarement à l'origine d'une diminution du nombre des plaquettes, réelle, mais insuffisante pour déterminer l'apparition d'un purpura.

Ces observations jointes à celle que nous avons rapportée nous

ont permis de préciser les principaux caractères, étiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs des purpuras thrombopéniques post vaccinaux.

Le purpura thrombopénique est une complication post vaccinale précoce, survenant 12 jours, en moyenne, après l'impact, plus fréquente chez l'enfant et plus fréquente chez le garçon.

Toutes les vaccinations peuvent être impliquées. Mais il faut souligner qu'en dehors de notre observation aucun cas de purpura thrombopénique n'a été décrit après TAB.

Les manifestations hémorragiques n'ont aucun caractère spécifique. Ce sont celles que l'on observe habituellement dans tous les purpuras thrombopéniques. Elles consistent, par définition, en un purpura associant généralement pétéchies et échy-moses, et qui s'accompagne, selon les cas, d'hémorragies muqueuses, épistaxis surtout. Au début de la poussée ces manifestations sont souvent intenses et elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Aussi, bien que les décès soient exceptionnels (2 cas sur 60), le purpura thrombopénique peut il être considéré, même dans sa forme aiguë, comme une complication post vaccinale grave.

Dans 3 cas sur 5 le purpura thrombopénique post vaccinal guérit complètement en moins de 3 mois. Cette forme aiguë intéresse presque exclusivement l'enfant.

Dans 2 cas sur 5 l'évolution se prolonge plus de 6 mois. La persistance de la diminution du nombre des plaquettes au delà de ce délai fait considérer la thrombopénie comme chronique. Cette forme concerne aussi bien l'enfant que l'adulte. Elle semble ne bien réagir au traitement, splénectomie en particulier, que lorsque le purpura apparaît véritablement secondaire à la vaccination et qu'il n'existe aucune notion d'antécédents hémorragiques. Lorsque les phénomènes hémorragiques, faisant suspecter l'existence d'une thrombopénie chronique antérieure, sont retrouvés dans les antécédents il semble que l'efficacité du traitement soit beaucoup moins constante, voire nulle comme cela a été constaté dans notre observation.

Nous avons rappelé les différents types de réactions et complications post vaccinales décrites et connues.

Nous pouvons remarquer que les Auteurs des études d'ensemble auxquelles nous nous sommes référés pour faire ce rappel parlent très peu, si ce n'est pas du tout, du purpura thrombopénique en tant que complication post vaccinale. Notre travail peut donc contribuer à faire une place au purpura thrombopénique parmi les complications des vaccinations.

Par ailleurs, la nature des perturbations physiologiques que déterminent nécessairement les vaccinations semble encore très mal connue. L'influence des vaccinations sur la physiologie des plaquettes n'a fait l'objet, à notre connaissance, que d'un très petit nombre de travaux qui ont essentiellement étudié l'action de certaines vaccinations sur le nombre des plaquettes et dont les résultats sont contradictoires.

En nous référant à plusieurs études portant sur un nombre suffisamment grand de cas de purpuras thrombopéniques apparus à la suite d'une infection, nous avons pu constater l'existence d'une analogie entre les caractères des purpuras thrombopéniques post infectieux, plus souvent décrits et donc mieux connus que les purpuras thrombopéniques post vaccinaux.

Dans ces deux types de purpuras la thrombopénie est isolée. Elle est liée à une hyperdestruction des plaquettes. Ce caractère, qui est suggéré par l'aspect du myclogramme (hypermégacaryocytose avec prédominance de cellules jeunes) et par les résultats des explorations isotopiques (diminution constante et importante de la durée de vie des plaquettes)) est celui des thrombopénies qualifiées d'"idiopathiques".

Nous avons donc rapproché les purpuras thrombopéniques post vaccinaux, comme l'on déjà fait plusieurs Auteurs pour les purpuras thrombopéniques post infectieux, du groupe des purpuras thrombopéniques dits idiopathiques (PTI).

L'origine immunologique des PTI ne fait plus guère de doute. Entre autres arguments en sa faveur nous retenons essentiellement les suivants :

* association possible, chez un même malade, d'un PTI et d'une anémie hémolytique dont le caractère immunologique, plus facile à mettre en évidence, est prouvé.

* détection d'anticorps antiplaquettes chez la majorité des malades atteints de PTI.

Compte tenu de l'existence d'un temps de latence entre la vaccination et l'apparition du purpura, compte tenu de l'apparition possible, après une vaccination, d'une anémie hémolytique immunologique, compte tenu des deux cas que nous avons rapportés dans lesquels au purpura thrombopénique post vaccinal s'associe une anémie hémolytique, compte tenu enfin de ce que nous avons rapproché les purpuras thrombopéniques post vaccinaux du groupe des PTI, nous pouvons considérer que les mécanismes impliqués dans la survenue des purpuras thrombopéniques après vaccination sont de type immunologique.

Nous avons essayé de rapporter quelques données récentes concernant la pathogénie des PTI. Parmi celles-ci, nous retenons :

* que chez la plupart des malades atteints de PTI le taux d'anticorps, de type IgG, fixés sur leurs plaquettes est très augmenté.

* que malgré l'utilisation de méthodes de détection très fines il reste cependant très difficile, parmi les anticorps détectés, de faire la distinction entre ceux qui font partie de complexes immuns et ceux qui sont des auto anticorps.

* que la rate joue, dans la pathogénie des PTI, un rôle certainement important, en tant que site producteur d'anticorps antiplaquettes et en tant que site de destruction des plaquettes sensibilisées mais que d'autres organes lymphoïde, moelle osseuse et foie en particulier, sont aussi probablement impliqués dans cette pathogénie.

Nous avons vu qu'il n'était pas possible de faire correspondre à chacune des deux formes de PTI, aigue et chronique, un type particulier de mécanisme immunologique et que l'action de complexes immuns d'une part et la présence d'auto anticorps d'autre part avaient été démontrées, l'une et l'autre, dans chacune des deux formes.

Nous avons tenté d'appliquer ces données à la pathogénie des purpuras thrombopéniques post vaccinaux.

Nous avons ainsi été amenés à considérer qu'une grande partie d'entre eux, comme une grande partie des purpuras thrombopéniques post infectieux, sont liés à l'action de complexes immuns. Dans ces cas, la destruction exagérée des plaquettes pourrait être le fait d'une réaction du type de celle qu'a décrite SHULMAN (153) pour expliquer les thrombopénies immunoallergiques. Des anémies hémolytiques autoimmunes ont été décrites à la suite d'infections virales et après vaccinations et, comme cela a été observé pour des thrombopénies post infectieuses, dans lesquelles une augmentation du taux d'IgG fixées sur les plaquettes a été démontrée, il est probable que certaines thrombopénies post vaccinales sont bien d'origine auto immune. Dans ces cas, la production d'auto anticorps antiplaquettes pourrait faire suite à une altération de l'antigénicité des plaquettes, qui ne seraient plus alors reconnues comme auto, du fait, par exemple, d'une modification de la structure de leur membrane provoquée, de façon non spécifique, par le vaccin, particules virales de vaccins vivants notamment.

Enfin, à l'origine de certaines thrombopénies post vaccinales auto immunes pourrait être impliquée une altération de la capacité de réponse du système lymphoïde et, dans ces cas, la thrombopénie serait l'expression d'un désordre immunologique beaucoup plus général. Nous avons été tentés de placer dans ce groupe certaines thrombopénies chroniques plus ou moins latentes, qui semblent véritablement idiopathiques et qui sont non seulement révélées mais aussi aggravées par une vaccination. Le cas de purpura thrombopénique que nous avons rapporté dans notre observation en constitue un exemple. Pour expliquer, dans ce type de cas, l'action aggravante de la vaccination sur la thrombopénie préexistante, on peut concevoir que, chez un sujet présentant, à priori, un dysfonctionnement de son système lymphoïde, à l'origine déjà d'une production de divers anticorps, auto anticorps antiplaquettes notamment, une altération minime de l'antigénicité des plaquettes, provoquée par la vaccination, puisse rompre un équilibre précaire et déterminer une réponse inadaptée du système lymphoïde déficient et une surproduction d'auto anticorps antiplaquettes révélant et aggravant la thrombopénie jusque là bien supportée.

Comme nous l'avons constaté pour les PTI, il n'est pas possible de faire correspondre à l'une ou l'autre forme de purpura thrombopénique post vaccinal un type particulier de mécanisme immunologique

On peut seulement considérer, compte tenu de l'influence apparemment néfaste des vaccinations sur les PTI, qu'il convient d'être prudent avant de porter une indication de vaccination, quel qu'en soit le type, chez un sujet présentant des antécédents hémorragiques et susceptible, donc, d'être atteint d'un PTI.

La vaccination est une méthode ancienne, essentiellement préventive qui détermine probablement des perturbations physiologiques nombreuses mais encore mal définies. Elle représente donc sans doute un traumatisme non négligeable. Elle ne doit s'adresser qu'à des individus sains.

La valeur de cette méthode ne peut être contestée malgré la survenue, dans certains cas, de réactions ou de complications post vaccinales. Ces complications, rares, sont, cependant, souvent graves. Il est

donc important, dans toute la mesure du possible, de les prévenir.

Le rôle fondamental du vaccinateur consiste à détecter les contre indications qui doivent faire reporter ou interdire définitivement la vaccination, afin non seulement d'exempter les sujets susceptibles de ne pas supporter les réactions vaccinales, mais aussi de ne pas jeter le discrédit sur des méthodes vaccinales qui ont largement fait la preuve de leur inocuité habituelle, de leur efficacité, et de leur absolue nécessité.

Les sujets porteurs d'une affection susceptible d'être aggravée par l'acte vaccinal ne doivent pas être vaccinés (NICOLAS-123bis).

Une notion d'antécédents hémorragiques constitue un indice clair, facile à déceler, qui doit faire craindre l'existence d'une diathèse hémorragique.

Cette notion devrait être recherchée systématiquement au cours de l'interrogatoire pratiqué, en principe, avant toute vaccination.

Si à l'interrogatoire, cette notion est retrouvée, il convient, selon nous, de ne pas vacciner tant que la nature du trouble, à l'origine des manifestations hémorragiques, n'a pas été précisée.

Tous les sujets présentant des antécédents hémorragiques devraient donc, avant d'être vaccinés, être soumis à un bilan comprenant au minimum un temps de saignement et une numération plaquettaire. L'existence d'un allongement du temps de saignement et/ou d'une thrombopénie constitue, à notre avis, une contre indication à la vaccination.

Mais il est difficile de contre indiquer, même en présence d'une thrombopénie, des vaccinations telles que la vaccination antitétanique dont on sait qu'elle est pratiquement jamais à l'origine de complications. Par ailleurs le purpura thrombopénique semble être plus fréquent après vaccination par vaccin vivant et être tout à fait exceptionnel après TAB. Pour préciser dans quelle mesure chaque type de vaccin peut révéler ou aggraver une diathèse hémorragique préexistante il est donc certain que des études complémentaires sont nécessaires, études reprenant par exemple les dossiers d'enfants atteints de PTI et soumis, malgré tout, à une vaccination.

En attendant le résultat de ces études nous pensons qu'il est préférable de discuter avec soin toutes les vaccinations chez les sujets atteints de PTI.

A propos des contre indications des vaccinations, PAISSEAU et DUCAS (128) écrivaient déjà en 1931 qu'"aux contre indications relatives tirées de l'âge des sujets, des antécédents tuberculeux, il conviendrait sans doute d'ajouter celles que pourrait fournir une enquête concernant les tares hémophilitiques ou hémogéniques des sujets proposés pour la vaccination antidiphthérique".

Ceci dit, un purpura thrombopénique pourra sans doute toujours survenir, de façon imprévisible, chez certains sujets vaccinés sans aucun antécédents hémorragiques. Comme nous l'avons vu, ce type de purpura thrombopénique, imprévisible, guérit, généralement, rapidement.

Cette étude, qui fait une place au purpura thrombopénique parmi les complications post vaccinales peut aussi, et surtout, contribuer à prévenir une complication qui peut être grave dans la mesure où, dans certains cas, elle survient chez des sujets prédisposés, présentant des antécédents hémorragiques décelables par le simple interrogatoire.

CONCLUSIONS

Nous rapportons une observation de purpura thrombopénique, apparu immédiatement après une deuxième injection de DTTAB, chez un jeune homme de 20 ans, ayant des antécédents hémorragiques, et dont l'évolution se fit sur un mode chronique sévère.

A cette occasion, une revue de la littérature nous a permis de colliger 60 observations de purpuras thrombopéniques post-vaccinaux et d'en analyser les différents aspects.

Les purpuras thrombopéniques peuvent se voir après toute vaccination, mais surtout après vaccination jénérienne. Le vaccin TAB paraît exceptionnellement en cause. Les manifestations cliniques, qui n'ont rien de spécifique, apparaissent 10 à 12 jours après la vaccination. Elles évoluent soit de façon aiguë et régressive, soit vers la chronicité, la splénectomie pouvant s'avérer nécessaire, sans toujours apporter la guérison.

Dans certains cas, on possède la notion d'antécédents hématologiques et la vaccination ne joue probablement qu'un rôle révélateur ou aggravant. D'autres fois, par contre, la vaccination paraît bien être la cause déclenchante et, dans ces cas, l'évolution est habituellement meilleure.

Les différents caractères des purpuras thrombopéniques post-vaccinaux permettent de les rapprocher des purpuras thrombopéniques idiopathiques et d'envisager un mécanisme pathogénique voisin, de nature immuno-allergique (complexes immuns, auto anticorps anti-plaquettaires, désordre immunologique général).

Manifestation très rare parmi les accidents vaccinaux, occupant une place infime parmi les diverses étiologies des purpuras thrombopéniques, ces thrombopénies post-vaccinales ne doivent cependant pas être méconnues.

La recherche de manifestations hémorragiques doit faire partie de l'interrogatoire de tout sujet candidat à une vaccination. En cas de suspicion, un bilan hématologique s'impose et l'existence d'une thrombopénie, même latente, doit faire discuter avec soin certaines vaccinations, en mettant en balance les bénéfices et les risques vaccinaux.

Le Président de la Thèse,



Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine Alexis Carrel,

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 15 JUL. 1980

Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,



Professeur R. MORNEIX



Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABELS. H Die Dysergie als pathogenetischer Facktor
beim Scorbut.
Erg. Inn. Med. U. Kinderh, 26 : 733, 1924
- 2 - ACKROYD. J.F. The pathogenesis of thrombocytopénic purpura due to
hypersensitivity to Sedormid
Clin. Sci., 7 : 249, 1949
- 3 - AHN. Y.S. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura.
HARRINGTON.W.J. Ann. Rev. Med., 28 : 299, 1977
- 4 - ALAIZE. M. Manifestations pathologiques après vaccination
antityphoïdique simple ou associée.
Thèse Médecine LYON - 1941
- 5 - ALTER. H.J. Thrombocytopénic purpura folowing vaccination with
SCANLON R.J.. attenuated measles virus.
SCHECHTER.G.P. Amer.J.Dis.Child., 115 : 111, 1968
- 6 - ASTER. R.H. Platelet sequestration studies in man.
BR. J. HAEMATOL, 22 : 259-263, 1972
- 7 - BACH. C. Purpura thrombopénique après vaccination
antirougeoleuse.
Thèse Médecine PARIS , 1973
- 8 - BACH. J.F. Immunologie
Flammarion - Médecine Science (ED.), 1976
- 9 - BACH. J.F. Les autoanticorps et les complexes immuns en
immunopathologie.
Rev. Prat., 30 : 889, 1980.
- 10 - BACHAND. A.J. Thrombocytopenic purpura folowing live measles
RUBENSTEIN.J. vaccine.
MORRISON.A.N. Amer.J.Dis. Child, 113 : 283 , 1967.
- 11 - BALDINI. M. Idiopathie thrombocytopenic purpura.
N.Engl.J.Med., 274 : 1245-1301-1360, 1966
- 11 bis - BAYLON Les Néphropathies post vaccinales
BERNARD Revue des Corps de Santé des Armées
7 (1) : 45, 1966
- 12 - BEDSON. S. Blood platelet antiserum, its specificty and role in
experimental production of purpura.
J.Path.Bact., 24 : 469, 1921
- 13 - BEMELMANS.S. Zur Krise inder Problemlage der Purpura.
Haematologica, 16 : 461, 1935.
- 14 BENTEGEAT J. De l'etiologie virale des purpuras thrombopéniques.
VERGER.P. ANN. Pediat, 21 : 372, 1965.
MARC.Y.
NOUAILLE DEGORGE.P.

- 15 - BERGIER. N. Les thrombopénies
PRAXIS, 65 : 833, 1976
- 16 - BERNARD.J. Actualités hématologiques.
DELOBEL.J. Masson (Ed). Paris 1970 P.3.
SOFTIC.N.CAEN.J.
- 17 - BERNARD.J. Aspects cliniques du purpura thrombopénique
NAJEAN Y. Rev. Belge. Path, 31 : 128, 1965.
- 18 BERNHEIM.M. Deux cas de purpura thrombopénique ayant succédé
MOURIQUAND.C. à une vaccination D.T.
GERMAIN.D. Ped., 15 : 433, 1960
GILLY.R.
NICOLAS.A.
- 19 - BERTHAUX P. Immunologie - CES
MOULIAS.R. Editions médicales et universitaires, 1977.
- 20 - BETHENOD et Coll. Thrombopénies néonatales
Ped., 24 : 937, 1969
- 21 - BEYER.P. Purpura thrombopénique post varicelleux.
DOLLE.F. Arch.Franç.Ped., 15 : 920, 1958.
KLEIN.M.L.
- 22 - BIERMAN. H.R. Hemato depressive virus discases of Thaïland
NELSON.E.R. Ann.Int.Med., 62 : 867-884, 1965.
- 23 - BOEHM. H. Uber Purpura Variolosa
Med. Klin., 21 : 625-628, 1921
- 24 - BOULARD. P. Vaccination contre la coqueluche
DE LAUTURE.H. Rev. Prat., 18 : 945, 1968.
- 25 - BREZINE Z.ZUNZ Complications of vaccination against Smallpox
Prakt. Lèk., 35 (12) : 281-282, 1955.
- 26 - CATHALAN Accidents du TABDT
Thèse Bordeaux, 1952.
- 27 - CHABERT.P. Deux cas de purpura thrombopénique secondaire à
TARAMASCO.H. une rougeole.
SANSOT.A. Ped., 23 : 591, 1968.
- 28 - CHARAPACOS.S. Les plaquettes sanguines dans les maladies
de l'enfance.
Sang., 25 : 977, 1954.
- 29 - CINES. D.B. Immune thrombocytopenia Use of a Coombs
SCHREIBER.A.D. Antiglobulin Test to detect IgG and C₃ ON Platelets
N.Engl.J.Med , 300 : 106-111, 1979.
- 30 - CLARKE B.F. Severe thrombocytopenia in infectious mononucleosis.
DAVIS.S.H. Amer.J.Med.Sci., 248 : 703-708, 1964

- 31 - CLEMENT D.H.
DIAMOND.L.K. Purpura in infants and children.
Amer.J. Dis.Child., 85 : 259, 1953.
- 32 - COHEN.P.
GARDNER.F.H.
BARNETT.G.O. Reclassification of the thrombocytopenias by the Cr⁵¹
labeling method for measuring life span.
N.Engl.J.Med, 264 : 1294-1355, 1961
- 33 - CONGY.F.
MOULIAS.R.
LOEPER.J. Thrombopénie au cours de la fièvre typhoïde
Nouv.Presse Med., 6 : 1941, 1977.
- 34 - CZERNY
OPITZ Impfchäden
In Handbuch der Pockenbekämpfung und
Impfung-Schoetz (Ed). Berlin 1927. P.457.
- 35 - DAMESHEK.W.
GRASSI M.M. Infectious lymphadenosis ("MONONUCLEOSIS")
and thrombocytopenic purpura; recovery after
splenectomy.
Blood 1 : 339-342, 1946
- 36 - DALTON A.J.
LAW-LW
MOLONEY.JB. Electron micoroscopic study of series of murine
Lymphoïde neoplasms.
J.Nat.Cancer.Inst., 27: 747, 1961.
- 37 - DAUSSET.J.
COLOMBANI.J. Reactions immunologiques au cours du purpura
thrombopénique.
Sem. Hopt. Paris, 40 : 387-394, 1964
- 38 - DECHAVANNE M.
ARNAUD P.
THOUVEREZ J.P.
CREYSSEL.R.
VIALA J.J. Mise en évidence "IN VITRO" d'anticorps
antiplaquettaires au cours
du purpura thrombopénique idiopathique par
la mesure de l'excretion plaquettaire de 14 C
serotonine.
Pathol. Biol., 22 : 17-21, 1974
- 39 - DE LAVERGNE.V.
BIZE.R. Etude sur la pathogénie d'une cas de purpura
rhumatoïde survenu à la suite d'une injection de
vaccin TAB.
Soc. Med.Hôp.Paris , 48 : 1059, 1924.
- 40 - DEL CAMPO A. Physiological changes of the vaccinated organism.
Progr.Immunobial.Standard.
3 : 280-284, 1969
- 41 - DELLA CASA.R.
SICURANZA.R.
LENZA.A. Trombocitopenia acuta in corso di vaccinazione
antivaiuolosa.
Ped.Int., 12 : 203, 1962
- 42 - DELOBEL.J.
SOFTIC.N.
CAEN.J. Actualités hématologiques
Masson(Ed). PARIS 1970, P.30.
- 43 - DESTAING.F.
GRANGAUD J.P. La fièvre typhoïde hémorragique.
La Presse Med., 38 : 2149, 1965.
- 44 - DE TONI.G. Sull'esistenza di possibili rapporti tra la
vaccinazione jenneriana e la pathologica dell'
apparato emopoietico.
Haematologica, 12 : 125, 1951.

- 44 bis - DISCAMPS Incidents et Accidents des vaccinations.
L'hôpital n°762 P.751
- 45 - DIXON R.H. Quantitative determination of antibody in
 ROSSE W.F. thrombocytopenic purpura.
 EBBERT.L. N.Engl.J.Med, 292 : 230-236, 1975.
- 46 - DIXON R.H. Platelet antibody in autoimmune thrombocytopenia.
 ROSSE W.F. Br.J.Haematol, 31 : 129-134, 1975
- 47 - DONNEL R.L. Evidence for different antiplatelet antibody
 LIGITTSEY.AL. specificities in idiopathie thrombocytopenic
 YELENOSKY R.J. purpura.
 LONGMIRE R.L. Blood, 44 : 942, 1974
 Mc. MILLAN.R.
- 48 - DURAND Purpura thrombopénique après varicelle commune.
 GAVEZOTTY Sem. Hôp.Paris, 40, 1227, 1964
 PIGNEY
- 49 - EBSTEIN Cité par PASHEN (130)
- 50 - ELIACHAR.E. Purpura thrombopénique et rubéole.
 et Coll. Ann. Pediat, 21 : 91-95, 1974.
- 51 - ELLMAN.L. Platelet autoantibody in a case of infectious
 CARVALHO.A. Mononucleosis presenting as thrombocytopenic
 JACOBSON B.D. purpura.
 AM. J. Med., 55: 723-726, 1973.
- 52 - EVANS.H. Primary thrombocytopenic purpura and acquired
 DUANE R.T. Arch.Int.Med., 87 : 48, 1951
 PAYNE R.
- 53 - FAVRE GILLY.J. Moyens d'étude des plaquettes.
 THOUVEREZ J.P. Cahiers Med. Lyonnais, 44 : 481, 1968
 BELLEVILLE J.
- 54 - FERGUSON.A.W. Rubella as a cause of thrombocytopenic purpura
 Pediactrics, 25 : 400, 1960
- 55 - FEYLING J. Thrombocytopenisk purpura etter koppe vaksinajon
 HOSTETUM.S.D. J. Norske Laegeforen, 89 : 10, 725, 1969
- 56 - FICKERT Deutsch Mediz. Wachenschr , 1876 : P.481
- 57 - FOLLEA G. L'autoimmunité antiplaquettaire
 DECHAVANNE M. Laboratoire hématologie Lyon
- 58 - FOLTYN H. Thrombocytopenia poszczepienna
 KORZON M. Ped. Pol., 42 : 547-551, 1967.
- 59 - FOURNIER A. Purpura rhumatoïde survenu à la suite d'une
 injection de vaccin mixte DT.
 Arch. Franç. Pediatre, 8, 96, 1951.
- 60 - FRANCK E. Die Essentielle Thrombopenia
 Berl. Klin. Wochenschr., 52 : 1451, 1915.

- 61 - FREYCON F.
' et Coll. Le purpura thrombopénique idiopathique chronique chez l'enfant.
Ped. , 24 : 951 - 972, 1969
- 62 - GENTILHOMME O.
MORELL P. Cytologie et origine des plaquettes
Cahiers Med. Lyonnais, 44 : 457, 1968
- 63 - GENTILI A
GELLI G. Sulle porpora piastrinopeniche acute Nell infanzia
Riv. Clin. Ped., 59 : 1, 1957
- 64 - GIRAUD P.
ORSINI A.
PINSARD N.
PIERON H. Purpura thrombopénique post varicelleux
Ped., 19(7) : 861, 864, 1964
- 65 - GOLDENBURG B. Bull. Tufts.
N.Engl. Med.Center, 1 : 238, 1955
- 66 - GOUEMAND J.
CAULIER M.J.
BAUTERS F.
COSSON A.
GOUEMAND M. La détection des anticorps antiplaquettes dans le purpura thrombopénique idiopathique
Nouv. Rev. Fr. Haematol, 21 : 47, 1979
- 67 - GRAHAM D.Y.
BROWN C.H.
BENREY J.
BUTEL J.S. Thrombocytopenia. A complication of mumps.
JAMA, 227 : 1162, 1974.
- 68 - GREGORY Cité par PASCHEN (130)
- 69 - HANEBERG B.
MATRE R.
WINSNES.R. DALEN A.
VOGT H. FINNE P.H. Acute hemolytic anemia related to D.P.T. vaccination
Acta Paediatr; Scand
67 : 345, 350, 1978
- 70 - HANNOUN C. Vaccinations : present et futur.
Rev. Prat., 30 : 981, 1980.
- 71 - HARRINGTON W.J.
MINNICH V.
HOLLINGS WORTH J.W.
MOORE L.V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.
J.Lab.Clin.Med, 38 : 1-10, 1951
- 72 - HARRINGTON W.J.
SPRAGUE C.
MINNICH V. et Coll. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura
Ann. Int. Med., 38 : 433-469, 1953
- 73 - HAUCH T.W.
RUSSE W.F. Platelet bound complement (C₃) in immune thrombocytopenia
Blood, 50 : 1129-1136, 1977
- 74 - HEATON T.G. Purpura associated with vaccination against small pox.
Canad. Med. Ass.J, 43 : 593-594, 1940

- 75 - HEDGE V.M.
GORDONSMITH
WORLLEDGE S. Platelet antibodies in thrombocytopenic purpura
Br.J.Haematol., 35 : 113-122, 1977
- 76 - HEINILD S.
LINDGREN M.L. Thrombocytopenia in childhood
Acta Paediat.Suppl, 77 : 149, 1949
- 77 - HIRSCH E.O.
DAMASHEK W. Idiopathic thrombocytopenia. Review of
89 cases with particular reference to the
differentiation of acute and chronic types.
Arch. Int. Med., 88 : 701, 1951
- 78 - HIRSCH E.O.
GARDNER F.H. The life span of transfused human platelets
J.Clin.Invest., 30 : 649, 1951
- 79 - HIRSCHMAN R.J.
SHULMAN N.R. The use of platelet serotonin release as a sensitive
method for detecting antiplatelet antibody and a
plasma antiplatelet factor in patients with
idiopathic thrombocytopenic purpura.
Br.J.Haematol., 24 : 793-802, 1973.
- 80 - HOROWITZ H.I.
RAPPAPORT H.I. Change in platelet factor 3 a as a mean of
demonstrating immun reactions involving platelets.
Transfusion, 5 : 336-343, 1965.
- 81 - HRUBONE J. Complications in small pox vaccination
Prakt.Lèk, 34 (12)-280-282, 1954
- 82 - HUDSON R.G.
WEINSTEIN L. Thrombocytopenic purpura in measles
J.Pediat., 48 : 48-56, 1956
CHANG J.W.
- 83 - HUHN R. Thrombopenie Nach Tetanusprophylaxe
Müncher.Med.Wschr, 102 : 1289 - 1291, 1960
- 84 - ICHARD Cité par BERNHEIM (18)
- 85 - JANBON
BERTRAND Purpura thrombopénique au cours d'une brucellose
Montpellier Med., 64 : 73-77, 1964.
- 86 - JELKE H. Schönlein-Henoch Purpura als Komplikatzion der
Diphtherie Schutzimpfung
Acta Pediatr, 33 : 245-266, 1946
- 87 - JERUSHALMY Z.
ADLUR A. Effect of myxoviruses on clotting and
clot-Retracting activities of human blood platelets
in vitro
Path.Biol., 10 : 41-48, 1962
RECHNIC J.
KOHN A. VRIES A.
- 88 - JURETIC M. Le trombocitopenié nel quadro della malatti virali
Min.Ped., 27 : 607-615, 1975.
- 89 - KANELLOPULOS N.P. Ein Fall von Purpura Thrombopenica nach
IOANNU K. Pockenschutz Impfung
ANTONIADIS I. Med.Klin, 43 : 1816-1817, 1962

- 90 - KARPATKIN S.
SISKIND G.W. In vitro detection of antiplatelet antibody in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus
Blood, 33 : 795, 1969.
- 91 - KARPATKIN S.
STRICK N.
SISKIND G.W. Detection of splenic antiplatelet antibody synthesis in idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura
Br.J.Haematol, 23 : 167-177, 1972
- 92 - KARPATKIN S.
SCHUR P.H.
STRICK N. SISKIND G.W. Heavy chain subclass of human antiplatelet antibodies
Clin.Immunol.Immunopath,
2 : 1, 1973.
- 93 - KATZ S.L. Immunization with live attenuated measles virus vaccine
Arch.Ges.Virusforsch, 16 : 222, 1965
- 94 - KAZNELSON P. Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Falle von essentieller Thrombopenic Nach Milz extirpation.
Wein.Klin.Wochenschr, 29 : 1451, 1916
- 95 - KELTON JG.
NEAME P.G.
GAULDIE J. Elevated platelet associated IgG in the thrombocytopenia of septicemia
N.Engl.J. Med, 300 : 760-765, 1979
- 96 - KRISHNAMURPHY Infectious Mononucleosis and thrombocytopenia
Amer.J.Med. Sci, 272 (2) : 221-224, 1976
- 97 - KUGELMASS N. Thrombocytopenic purpura induced by pertussis toxin in allergic children.
JAMA., 107 : 2120-2121, 1936
- 98 - LAMBERT P.H. Détection des anticorps antiplaquettes
Rev.Belge.Path., 31 : 110-117, 1965
- 99 - LENTZ O GINS.HA Handbuch der Pockenbekämpfung und Impfung
Schoetz (Ed)-Berlin 1927
- 100 - LUIKEN G.A.
Mc MILLAN R.
LIGHTZEY A.L. et Coll. Platelet associated IgG in immune thrombocytopenic purpura
Blood., 50 : 317-325, 1977
- 101 - LUMSDEN C.E. Discussion on experimental allergic encephalitis
Proc.Roy.Soc.Med, 49, 148, 1956
- 102 - LUSHER J.M.
ZUELZER W.W. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood
J.Pediat, 68 : 971, 1966
- 103 - MACCHIA A.
FAZIO N. Su di un caso di piastrinopenia acuta consecutiva a vaccinazione jenneriana
Arch.Atti.Soc.Med.Chir.Messina
6 : 2, 1962.

- 104 - MAJERHOFER E.
DRAGISTIC B. Pedijatrija, Skolska Knjiga Zagreb, 1949
- 105 - MANDE R.
THEROND C.
DONAT N. Doit on vacciner les sujets allergiques ?
Rev.Prat., 14 : 649, 1964
- 106 - MARION J. Complications des vaccinations
Sem.Hôp. Paris, 47 : 2433, 1971
- 107 - MARTONI L.
BABINI B. Considerazioni etiopathogeniche su una cassistica
di porpore thrombopeniche infantili
La Clin.Ped., 6 (40) : 467, 1958
- 108 - Mc LEAN S.
KREIDEL K.
CAFFEY J. Hemorrhagic thrombocytopenia in childhood
JAMA, 98 : 387, 1932
- 109 - Mc MILLAN R.
YELENOSKI R.
LONGMIRE R.C. et Coll. Immunoglobulin synthesis by human lymphoïd
tissues : normal bone marrow as a major site
of IgG production
J. Immunol, 109 : 1386-1394, 1972
- 110 - Mc. MILLAN R.
LONGMIRE R.L.
YELENOSKI R. et Coll. Quantification of platelet binding IgG produced
in vitro by spleen from patients with idiopathic
thrombocytopenic purpura.
N.Engl.J.Med, 291 : 812-817, 1974
- 111 - Mc MILLAN R.
BAKICH M.J.
MARTIN M. MURRISON J. Diagnostic approach to immune thrombocytopenia
Blood, 52 : Suppl.1 : 154, 1978
- 112 - MEINDERSMA T.E.
DE VRIES SI. Thrombocytopenic purpura after smallpox vaccination
Br.Med.J., 5273 : 226-228, 1962.
- 113 - MESHAKA G.
OUDEA P.
CAEN J.
LARRIEU M.J. BERNARD J. Etiologie, signes cliniques et évolution des purpuras
thrombopéniques idiopathiques
Sem.Hôp. Paris, 40 : 268, 1964
- 114 - MIESCHER P.
STRAESSLE R.
MIESCHER A. Etude expérimentale du mécanisme des cytopénies
anaphylactiques
Sang, 26 : 1-76, 1955
- 115 - MILLER H. Discussion on the neurological complication of the
acute specific fevers
Proc.Roy.Soc.Med., 49 : 148, 1956
- 116 - MOLLARET C.
LE MINOR L. Vaccinations préventives
Rev.Prat., 18 : 889, 1968
- 117 - MONIUK O.
JANOWSKA A. A case of acute thrombocytopenia after first
smallpox vaccination in a 5 month old infant
Ped.Pol., 46 (7) : 919-921, 1971
- 118 - MONNET P.
LAURAS B. Les thrombopénies aiguës
Ped., 24 : 885, 1969

- 118 Bis - MONNET P. Etat actuel et tendances en matière de vaccination
antivariolique
Lyon Medical, 235 : 423-426, 1976
- 119 - MOULINIER J.
SERVANTIE B. Consommation de l'antiglobuline non gamma.
Vox sang., 9 : 103-106, 1964
- 120 - MUSCOLINO F.
SANTANGELO G. Possibilita di reazioni immunoalergiche dopo vaccino
SABIN (considerazioni su due casi di purpura
trombopenica).
Riv.Ped.Sic, 19 (3) : 113-125, 1964
- 121 - NAJEAN Y.
LARRIERE M.J.
BERNARD J. Etude de la durée de vie des plaquettes par la
méthode de marquage au radiochrome
Rev.Franç.Etud.Clin.Biol., 4:1071, 1959
- 122 - NAJEAN Y.
ARDAILLOU N. Etude de la durée de vie des plaquettes marquées
au radiochrome dans le purpura thrombopénique
Sem. Hôp. Paris, 40 : 395, 1964.
- 123 - NAJEAN Y.
ARDAILLOU N. The sequestration site of platelets in idiopathic
thrombocytopenic purpura : its correlation with the
results of splenectomy
Br.J.Haematol, 21 : 153-64, 1971
- 123 bis - NICOLAS Contre indications aux vaccinations parentérales
Revue des Corps de Santé des Armées
7 (1) : 93, 1966
- 124 - NOCKE K. Thrombopenische Purpura Nach Impfung
Monatschr f. Kinderheilk, 19 : 455-460, 1921
- 125 - NORDIO S.
MASSIMO L. Porpora, ipertrombocitemia aumento della fragilita
vascolare in seguito a vaccinazione jenneriane
GIORN.Mal.Inf et Parass, 11 : 247, 1959
- 126 - NOUAILLE DEGORGE P. Thèse Bordeaux 1963.
- 127 - OSKI F.A.
NAIMAN J.L. Effect of live measles vaccine on the platelet count
N.Engl.J.Med., 275 : 352-356, 1966
- 128 - PAISSEAU G.
DUCAS P. Purpura hémorragique consécutif à la vaccination
antidiphthérique
Pediatrie : P. 7 -10, 1931
- 129 - PANZETTI G. Porpora trombopenica consecutiva a vaccinazione
ienneriana
Lattente, 23 (1) : 37-40, 1952
- 130 - PASCHEN E. Purpura am Anschluss an die Impfung.
Münch. Med. Wschr : P.1807, 1907
- 131 - PAULUS J.M.
OGER A. Les thrombocytopenies idiopathiques et
symptomatiques
Etude de 200 cas.
Rev.Belge Path., 31, 146-185, 1965
- RORIVE G. CONINXP
STEVENAERT A.
- 132 - PELUFFO E.
TEMESIO N.
FERNANDEZ J.R. Sindromo de anemia aguda hemolitica
siguiendo a primera dosis de vaccina triple
associado
Arch.Pediatr (Uruguay), 29, 173, 1958

- 133 - PERLMAN E.C. Purpuric and cerebral manifestations following measles. Report of two cases.
Arch.Pediatr., 51 : 596-604, 1934.
- 134 - PETZ L.D. Immunologic mechanisms ind drug-induced cytopenia
FUDENBERG H.H. Progr.Haematol., 9 : 185-206, 1975.
- 134 bis - PEYRAMOND D. Place de la coagulation intravasculaire dans l'évolution maligne des maladies infectieuses.
Thèse Med. Lyon 1976 n°224
- 135 - PFEIFFER Cité par DE TONI (44)
- 136 - PILOTTI G. Piastrinopenia ed anemia emolitica acuta in corso di vaccinazione antipoliomielitica
Min.Ped., 27 : 637-639, 1975.
- 137 - PLANNER W. Ein Fall van Purpura Im Anschluss an Vakzination.
Wien Klin Weschr, p.18, 1930
- 138 - POREE Contribution à l'étude d'un cas de purpura thrombopénique au cours de la mononucléose infectieuse
Thèse Paris 1962
- 139 - REGAMEY E. Crise aigue de purpura thrombopénique consécutive à une généralisation vaccinale tardive
Schweiz.Med.Wschr, 29 : 697-699, 1940
- 139 bis - REILLY J. Les syndromes malins d'origine infectieuse et leur origine neurovégétative
Rev.Med.Suisse Rom., 76 : 833-849, 1956
- 140 - REVOL L. Les thrombopénies
CROÏSAT P. Cahiers Med. Lyonnais, 44 : 499-524, 1968
TAINE R. BOTHIER F.
- 141 - REY M. Vaccination contre la rougeole
Rev.Prat., 18 : 987, 1968.
- 141 bis - REY M. Vaccinations
Masson (Ed), 1980
- 142 - RIES C.A. 51 Cr Platelet kinetics in thrombocytopenia
PRICE D.C. Ann.Int.Med., 80 : 702, 1974.
- 143 - RURBSON H.N. Purpura in pregnancy with special reference to idiopathic thrombocytopenic purpura
DAVIDSON Lancet, 2 : 164-169, 1950
- 144 - ROBSON H.V. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood
Intern.Rec.Med., 167 : 1-34, 1954.
- 145 - ROMANI L. Porpora trombocitopenica acuta in corso di vaccinazione jenneriana
ROZATI D. Agg.Ped., 15 : 515-522, 1964.

- 146 - ROSKHAM J. Purpuras thrombopéniques et hémorragiques
Syndrome hémorragique engendré par
l'administration de serum antiplaquette.
Sang, 8 : 129, 1934.
- 147 - SALMON J. Role du complément dans la pathogénie du purpura
LAMBERT PH. thrombopénique immunologique
Thrombos-Diathes-Haemorrh., 10 : 101, 1965
- 148 - SALMON J. Physiopathologie des purpuras thrombopéniques.
Progrès en hématologie.
Flammarion (Ed) Paris 1965-P 395-406
- 149 - SAUTET J. Vaccination antivariolique
Rev. Prat., 18 : 901, 1968
- 150 - SCHUMACHER H.R. Infectious mononucleosis complicated by chronic
thrombocytopenia
JAMA, 177 : 515 - 516, 1961.
- 151 - SCHWARTZ A.B. Am.J.Dis.Child., 30 : 856, 1925
- 152 - SENAULT R. Vaccination antipoliomyélitique
FOLIQUET J.M. Rev.Prat., 18 : 945, 1968
MONNEAU J.P.
- 152 bis - SEYLE H. Le syndrome général d'adaptation et les maladies
d'adaptation
Ann.Endocrin Paris, 7 : 289-300, 1946
- 153 - SHULMAN N.R. Immunoréactions involving platelets
J. Exp. Med., 107 : 711-729, 1958
- 154 - SHULMAN N.R. Similarities between known antiplatelet antibodies and
MARDER V.J. the factor responsible for thrombocytopenia in
WEINRACH R.S. idiopathic purpura.
Ann.N.Y.Acad Sci, 124 : 499-542, 1965.
- 155 - TERRAGNA A. Porpore trombocitopeniche in corso di malattie
COTTA FAVA infettive virali
Min.Ped., 19 : 816-825, 1967
- 156 - TODD R. Acute acquired haemolytic anemia associated with
O'DONOHUE N.V. herpes simplex infection.
Arch.Dis.Childhood, 33 : 524, 1958
- 157 - TRAUT Illinois. Med.J., 44 : 35, 1923
- 158 - VANCREVELD Idioipatische thrombocytopenische purpura
Ned.T.Geneesk, 103 : 57-60, 1959.
- 159 - VELKAMP A.L. Hemorrhagic diathesis as complication of primary
vaccination
- 160 - VIALA J.J. Les épreuves radioisotopiques plaquettaires
DECHAVANNE M. permettent-elles de meilleures indications de la
VILLE D. splénectomie au cours du purpura thrombopénique
idiopathique chronique ?
Lyon Médical, 234 : 419, 1975.

- 161 - WAGNER K. Protracted thrombopenia after polipmyelitis immunization.
Wien.Med.Wschr, 114 : 628-631, 1964
- 162 - WALKER J.H. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood
WALKER W. Arch.Dis.Child, 36 : 649, 1961
- 163 - WEINGARTNER L. Purpura Schönlein Henoch als Folgeer Scheinung einer Erst Vakzination
Kinder ärztl.Praxis, 12 : 39-40, 1941
- 164 - WELCH Thrombocytopenic purpura and chickenpox
Arch.Dis.Child, 31 : 38, 1956.
- 165 - WILHEM D.J. Thrombocytopenic purpura and pneumonia folowing measles vaccination
PAEGLE R.D. Am.J.Dis.Child, 113 : 534-537, 1967.
- 166 - WINTROBE M.M. Clinical Hematology (Ed5)
Lea et Febiger.Philadelphia 1961 P;281
- 167 - ZELAZOWSKI K. Purpura after small pox vaccination
TYSZLUKIEWICZ D. Report of two cases
Pol.Tyg.Lek, 19 : 766-769, 1964
- 168 - JOUVENCEAU Immunoematologie
- 169 - LURHUMA A.Z. The occurence of circulating immune complexes and viral antigens in idiopathic thrombocytopenic purpura.
RICCOMI H. Clin. Exp. Immunaol, 28 : 49-55, 1977.
MASSON P.L.
- 170 Colloque de Clermont Ferrand. 1978 "les vaccinations"

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	P. 1
<u>1er chapitre</u>	
UNE OBSERVATION DE PURPURA THROMBOPENIQUE APPARU IMMEDIATEMENT APRES UNE VACCINATION DTTAB	P. 2
<u>2ème chapitre</u>	
LES PURPURAS THROMBOPENIQUES POST VACCINAUX : REVUE DE LA LITTERATURE	P.13
<u>3ème chapitre</u>	
CARACTERISATION DES PURPURAS THROMBOPENIQUES POST VACCINAUX	
<u>1ère partie : ANALYSE DES CAS RAPPORTES</u>	
I INTRODUCTION	P.38
II CRITERES ETIOLOGIQUES	P.38
III CRITERES CLINIQUES ET PARACLINIQUES	P.48
IV CRITERES EVOLUTIFS	P.51
V CONCLUSION	P.53
<u>2ème partie : PURPURAS THROMBOPENIQUES POST VACCINAUX ET POST VIRaux</u>	P.55
<u>3ème partie : CONCLUSIONS</u>	P.60
<u>4ème chapitre</u>	
LES VACCINATIONS : PLACE DU PURPURA THROMBOPENIQUE PARMI LES COMPLICATIONS VACCINALES	
I LES VACCINATIONS : Rappel	P.62
II MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'ORGANISME VACCINE	P.64
III REACTIONS ET COMPLICATIONS POST VACCINALES	P.65
A - Les réactions	P.65
B - Les incidents et complications mineures	P.66
C - Les accidents précoces et secondaires	P.67
D - Les complications tardives	P.69
IV CONCLUSIONS	P.70

5ème chapitre

LES PURPURAS THROMBOPENIQUES : PLACE DES THROMBOPENIES POST VACCINALES PARMI LES DIFFERENTS TYPES DE THROMBOPENIES

I INTRODUCTION	P.72
II LES PURPURAS THROMBOPENIQUES	P.72
III LES DIFFERENTS TYPES DE THROMBOPENIES	P.74
IV LES PURPURAS THROMBOPENIQUES dits "IDIOPATHIQUES"	P.76
V CONCLUSIONS	P.79

6ème chapitre

APPROCHE DE LA PATHOGENIE DES PURPURAS THROMBOPENIQUES POST VACCINAUX

I NATURE IMMUNOLOGIQUE DES THROMBOPENIES "IDIOPATHIQUES"	P.81
II BREF RAPPEL SUR LES PRINCIPALES MANIFESTATIONS IMMUNOPATHOLOGIQUES	P.84
III LES ANEMIES HEMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES	P.85
IV LES THROMBOPENIES IMMUNOLOGIQUES	P.86
V CONCLUSIONS : MECANISMES IMPLIQUES DANS L'APPARITION DES THROMBOPENIES POST VACCINALES	P.91

7ème chapitre

RESUME ET ESSAI DE SYNTHESE	P.93
-----------------------------	------

<u>CONCLUSIONS</u>	P.99
--------------------	------

<u>BIBLIOAGRAPHE</u>	P.100
----------------------	-------

